Aus dem Institut für Hygiene
und Umwelthygiene zu Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Schlipköter
Tropenmedizinische Abteilung

Nachweis spezifischer Antikörper gegen Entamöba histolytica in Stuhlproben

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
DOKTORS DER MEDIZIN
der medizinischen Fakultät
an der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
LOTHAR DEEG
aus Konstanz in Baden

Düsseldorf 1983

Diese Arbeit wurde
mit Erlaubnis der Prüfungskommission gedruckt
und mit der Note "sehr gut" bewertet.

Referent:

Prof. Dr. med. Hans-Werner Schlipköter
Institut für Hygiene und Umwelthygiene

Coreferent:
Prof. Dr. med. Wolf-Peter Fritsch
OA der Med. Klinik D

Vorsitzender des Prüfungsausschußes:

Prof. Dr. med. Gunther Arnold
Institut für Experimentelle Chirurgie

Ich lege diese Arbeit

meinem Sohn

DOUGLAS CECIL DEEG

in die Wiege

zum 28.1.1983

zu Konstanz.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0010

Nachweis spezifischer Antikörper gegen

Entamöba histolytica in Stuhlproben

DISSERTATION

0. GLIEDERUNG

I. Einleitung

II. Grundlagen
1. Der Lebenszyclus der Entamöba histolytica.
2. Die Amöbiasis als Erkrankung.
3. Die Bedeutung der Amöbiasis.
4. Die Diagnose der Amöbiasis
5. Das sekretorische Immunsystem
6. Die Amöbiasis und das Immunsystem

III. Methoden
1. Das Untersuchungskollektiv
2. Parasitologische und bakteriologische Untersuchungen der Stuhlproben
3. Spezielle Untersuchungen der Stuhlproben
3.1 Die Aufbereitung
3.2 Die Bestimmung von Gesamteiweiß
3.3 Die Messung der Immunglobuline
3.4 Die Bestimmung von Albumin und α1-Antitrypsin
3.5 Der Nachweis von Antikörpern gegen Entamöba histolytica

3.6 Die Bestimmung des spezifischen sIgA
4. Statistische Auswertung

IV. Ergebnisse
1. Die Ergebnisse aus den Bestimmungen der Immunglobuline, des GE, von Albumin, α1-Antitrypsin und und dem Faktor K
2. Korrelationsanalysen der unter 1. genannten Ergebnisse
3. Die Titerbestimmungen mit dem IHA-Test
4. Die Titerbestimmungen mit der IFT-Methode
5. Korrelationsanalysen der Ergebnisse beider Teste
6. Das Verhalten der Parameter in den Parasitengruppen

V. Diskussion
1. Immunglobuline in Stuhlproben
2. Spezifische Antikörper in Stuhlproben

VI. Zusammenfaßung

VII. Varia

VIII. Literatur

IX. Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Mit dieser Arbeit soll versucht werden, einen Beitrag zum Verständnis des Gleichgewichtes zwischen der Darminfektion mit Entamöba histolytica und der körpereigenen Abwehr zu geben.

Die Leistungen des Immunsystems sollen an Hand von in der Darmschleimhaut gebildeten und mit den Faeces ausgeschiedenen spezifischen Antikörpern gegen Entamöba histolytica nachgewiesen werden. Das hierbei direkt und in erster Linie betroffene lokale Immunsystem der Darmschleimhaut, GALT (Gastrointestinal Adjoint Lymphatic Tissue), ist wie die lymphatischen Zellen und Gewebe der anderen Schleimhäute und einiger sekretorischer Drüsen unter den Überbegriff des sekretorischen Immunsystems gestellt. Die Bedeutung des GALT läßt sich leicht durch die Tatsache beschreiben, daß physiologischerweise schon etwa 2-3 g Immunglobuline pro Tag mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Das sekretorische Immunsystem der Darmschleimhaut stellt jedoch nur ein Glied in der Abwehrkette des Magen-Darmtraktes gegen körperfremde Stoffe und Mikroben dar; andere spezifische und auch nicht-spezifische Faktoren und Reaktionen, wie z.B. die Schleimsekretion, die Zusammensetzung der Darmflora oder zellvermittelte Immunität können auf Seiten des Wirtes eine Rolle in der Einstellung eines Wirt-Parasit-Gleichgewichtes spielen. Trotz der augenscheinlich klaren theoretischen

Zusammenhänge und der mit den neuen Methoden der Immunologie gegebenen Möglichkeiten sind auf diesem Gebiet in Zusammenhang mit der Amöbiasis bislang nur wenige Arbeiten erschienen. Es soll versucht werden, diese Lücke schließen zu helfen und Möglichkeiten aufzuzeigen, eine direkte Aussage über den Immunstatus bei der nichtinvasiven Form der Amöbiasis zu machen und eventuell andere diagnostische Ansatzpunkte zu finden. Patienten der tropenmedizinischen Ambulanz des Hygieneinstitutes zu Düsseldorf stellten das Untersuchungskollektiv. Neben den experimentellen Untersuchungen wurden zusätzliche anamnestische Daten mittels eines Fragebogens, Ergebnisse der klinischen Untersuchgen und Anamnesen sowie der parasitologischen und bakteriologischen Stuhluntersuchung in die Auswertung miteinbezogen. (16,19,42,46,68,108,116,141,151,)

II. GRUNDLAGEN

1. Der Lebenscyklus der Entamöba histolytica

Die Amöbiasis stellt eine weltweit auftretende Parasitose des Menschen mit dem Protozoon Entamöba histolytica (E.h.) als Erreger dar. Im Gegensatz zu einer Reihe apathogener Amöben, die als Kommensale den Darm besiedeln können, stellt die E.h. eine häufige und ernstzunehmende Gefahr für die Gesundheit vieler Menschen dar.

Der Lebenscyclus der E.h. spielt sich im Dickdarmlumen ab; das Bindeglied in der Infektionskette sind Cysten als einzig infektiöse Form. Diese können wochenlang in feuchter Umgebung lebensfähig bleiben und sind relativ resistent gegen Umwelteinflüsse. Die fortplanzungsfähigen Trophocyten besiedeln als Minutaformen das Dickdarmlumen, ernähren sich hauptsächlich von Bakterien, teilen sich und wandeln sich beim Eindicken des Stuhls wieder in Cysten um. Durch noch nicht geklärte Ursachen können sie sich zu Magnaformen entwickeln, welche die invasive, d.h. die Darmwand befallende Form, darstellen. In der Folge einer Colitis mit typischen Ulcerationen können diese auch über den venösen Blutstrom in extraintestinale Organe, speziell den rechten Leberlappen, verschleppt und dort die Ursache zu einer Abszessbildung werden. Die aus den Minutaformen im Darmlumen gebildeten Cysten werden mit dem Stuhl ausgeschieden

und vornehmlich über kontaminierte Speisen und Getränke verbreitet. Hier spielen die direkte fäkal-orale Übertragung, die Düngung mit menschlichen Exkrementen in der Landwirtschaft, verschmutztes Wasser und Fliegen als Vektoren eine bedeutende Rolle. Aufgenommene Cysten passieren unbeschadet den Magen und entwickeln sich im Dickdarm wieder zu vegetativen und teilungsfähigen Trophcyten. (85,97,98,113,115,119 und Lehrbücher der Tropenmedizin und der Parasitologie)

2. Die Amöbiasis als Erkrankung

Die Amöbiasis stellt eine Erkrankung dar, bei der verschiedene klinische Ausprägungen und Schweregrade des Befalls ein höchst differenziertes Wirt-Parasit-Gleichgewicht widerspiegeln. Noch völlig unklar ist, ob ein Wechsel in der Virulenz der Erreger, eine Änderung der Darmflora oder des Darmmilieus, ein Ernährungswechsel oder eine Resistenzminderung des Befallenen ein Verschieben dieses Gleichgewichtes bedingt. Am enesten ist jedoch ein multifaktorielles Geschehen anzunehmen. Neben dem klinisch stummen Darmlumenbefall, treten mehr oder weniger schwere Dysenterien bis hin zur Amöbenruhr auf. Die Amöbenruhr ist gekennzeichnet durch multiple Ulcerationen im Colon und daraus folgenden heftigen Durchfällen mit Schleimauflagerungen und Blut-

beimengungen. Außerdem besteht hierbei die Gefahr eines möglichen Amöbenleberabszesses (ALA) durch in die venöse Strombahn eingedrungene und in die Leber verschleppte Magnaformen. Der ALA stellt eine ernstzunehmde und das Leben bedrohende Krankheit mit typischer klinischer Symptomatik, besonders eines ausgeprägten Leberdruckschmerzes, dar. Auch der klinisch stumme Befall ist nicht nur von epidemiologischer Wichtigkeit in Bezug auf die Dauerausscheider von Cysten, sonder kann noch nach Jahren exarzerbieren und eine Amöbenruhr, oder sogar einen Amöbenleberabszess verursachen. Häufig jedoch kommt es zu einer Selbstheilung des Darmbefalls, welche ein Verschieben des Gleichgewichtes zugunsten des Wirtes darstellt.
(18,42,47,113,114,160)

3. Die Bedeutung der Amöbiasis

Endemiegebiete der Amöbiasis sind Länder mit niedrigem Hygienestandard, zu denen besonders tropiscne und subtropische Länder gehören. Die Bedeutung der Erkrankung für diese Gebiete liegt zum einen in der Gesundheitsgefährdung und Minderung der Lebensqualität des einzelnen Erkrankten, zum anderen in der zum Teil bis weit über 10% hohen Durchseuchung der Bevölkerung und einer ebenfalls hohen Transmissionsrate. Dieser Tatsache ist eine bedeutende volks-

wirtschaftliche Belastung der ohnehin schwachen Ökonomie der Entwicklungsländer beizumessen, da das Auftreten der Amöbiasis mit anderen Faktoren wie Mangel- oder Fehlernährung, ungünstigen klimatischen Bedingungen etc. zusammenfallen und dann die Arbeitskraft weiter Bevölkerungsschichten entscheidend beeinträchtigen kann.

Für Länder gemäßigten Klimas und hohen Hygienestandards liegen die Probleme im zunehmenden Tourismus und sonstigem Auslandsverkehr, der eine wachsende Personenzahl ungewohnten Klima- und Umweltbedingungen, sowie fremden Ernährungs- und Lebensweisen und somit auch leicht der Gefahr aussetzt, in den entsprechenden Ländern mit endemischem Auftreten der E.h., diese zu aquirieren. Während die Amöbiasis gut zu therapieren ist, liegt die Schwierigkeit weitgehend in der Diagnostik, der Erkennung von sowohl intra- wie extraintestinal Erkrankten und von Cystenausscheider als epidemiologisch wichtige Gruppe.

(42,143,145,146,162)

4. Die Diagnose der Amöbiasis

Die Diagnose des Darmbefalls bei Amöbiasis erfolgt durch mikroskopischen Nachweis von Cysten oder Trophocyten im Stuhl, wobei Minutaformen bei schneller Darmpassage und bei Durchfall zu finden sind und Magnaformen als Nachweis einer

invasiven Amöbiasis, der Amöbenruhr gelten. Diese Diagnostik stellt eine sehr aufwendige und oftmals schwierige Untersuchung dar und verlangt gut ausgebildetes und erfahrenes Laborpersonal, um die Zahl der Falschbestimmungen niedrig zu halten.

Verschiedene verbesserte Färbe- und Anreicherungsverfahren finden Anwendung und einige neuere immunologische Methoden wurden vorgeschlagen, um die Sicherheit der Untersuchung zu erhöhen. Diese blieben aber bislang von nur theoretischem Interesse und die Schwierigkeiten, sowohl klinisch relevante, als auch epidemiologisch wissenschafftliche Aussagen zum Parasitenbefall und zum Wirt-Parasit-Geschehen zu machen, bestehen nach wie vor.

Die sehr ausführlich untersuchte humorale Immunantwort gegen die E.h., in Form zirkulierender Antikörper, läßt sich immer bei dem Amöbenleberabszess und in geringerem Umfang bei der Amöbenruhr nachweisen. Ein Auftreten positiver Titer gilt im allgemeinen als Zeichen der invasiven Formen der Amöbiasis, wobei diskutiert wird, ob nicht auch häufige kleinere und klinisch stumme Amöbenulcerationen der Darmwand niedrige Antikörpertiter verursachen können. Um hierbei die Aussagegenauigkeit zu erhöhen, werden meist zwei oder drei von einer Vielzahl möglicher Testmethoden angewandt.

(4,42,59,74,82,86,87,98,104,106,126,138)

5. Das Sekretorische Immunsystem

Erstmals haben 1919 BESREDKA und 1922 DAVIES in Arbeiten über bakterielle Darminfektionen auf vorhandene Immunleistungen des Darmes hingewiesen. BESREDKA entwickelte 1927 ein Konzept der lokalen Immunabwehr und TORIKATA und IMAIZUMI brachten dieses mit Antikörpern, die sie als Opsonine darstellten und nachwiesen, in Zusammenhang.
(11,12,39,153)

In den 40er und 50er Jahren erschienen eine Fülle von Arbeiten zu diesem Thema. Sie befaßten sich hauptsächlich mit den immunologischen Vorgängen bei bakteriellen Darminfektionen. 1947 prägte die Gruppe um BURROWS den Begriff des Coproantikörpers; seine Untersuchungen über Cholerainfektionen an Meerschweinchen und freiwilligen Versuchspersonen bewiesen die lokale Immunantwort des Darmes und zeigten außerdem, bei einer aktiven lokalen Immunisierung, eine vorhandene Immunität über den Zeitraum einiger Wochen. Eine getrennte Arbeitsweise des lokalen und des humoralen Immunsystem folgerte der Autor aus dem zeitlich unterschiedlichem Auftreten signifikanter Antikörpertiter im Darm und im Serum. Andere Autoren zeigten dies ebenfalls bei Salmonelleninfektionen.
(26,27,69)

1958 gelang GUGLER und mit sensibleren Methoden 1961 HANSON die immunelektrophoretische Darstellung des sekretorischen Immunglobulin A (sIgA) in Frauenmilch.

Weitere Untersuchungen zeigten neben dem Auftreten anderer Immunglobulinklassen das Vorherrschen des sIgA auch in allen anderen Sekreten. (61,66)

Trotz einiger widersprüchlicher Aussagen konnten in Arbeiten wie z.B. von PIERCE oder der Gruppe um FRETER klare Ergebnisse erzielt werden, zu denen FRETER 1962 schrieb:

" In the view of this evidence there can hardly be any doubt concerning the existence of coproantibodies. "

(51,52,53,58,131)

Eine Anwendung fand dieses Wissen später in den Arbeiten über die orale Poliovirus-Schutzimpfung in den 60er Jahren, mit dem Nachweis von spezifischen Antikörpern im Mund-Nasen- Rachenraum und dem gesamten Verdauungstrakt; jedoch war die Wertung der lokalen Immunität zur Gesamtimmunität anfänglich umstritten. (88,91,104,124)

In diese Zeit fiel auch die Aufklärung der biochemischen Struktur, vieler immmunologischer und funktioneller Eigenschaften der sekretorischen Immmunglobuline. Untersuchungen über die Zusammensetzung unterschiedlicher Sekrete ergab ein Vorherrschen des sIgA, gefolgt von sIgM, während die übrigen Immunglobulinklassen nur in sehr geringen Mengen oder nur sporadisch zu finden waren. Das sIgA-Molekül stellt meist ein Dimer des serologischen IgA dar, verbunden durch eine J-Kette und mit einem angehängten C-Stück als Spezificum der sekretorischen Immunglobuline A und M . Dieses C-Stück spielt im Vorgang der Ausschleußung über die Mucosazellen in die Außenwelt eine wichtige Rolle und wird

erst sekundär in der Mucosazelle an die Immunglobuline angefügt wie neuere Untersuchungen gezeigt haben. SHUSTER beschrieb u.a. die erstaunliche Eigenschaft des sIgA, wesentlich resistenter gegen proteolytische Enzyme zu sein als die im Serum auftretenden Immunglobuline, wobei diese Schutzwirkung speziell dem C-Stück zugeschrieben wird.
(20,72,73,142,149,150)

Die neuen Methoden der Darstellung von Antikörpern und verfeinerte Arbeitsweisen in der Immunologie, wie z.B. hochgereinigte Antiseren, monoklonale Antikörper, die radiale Immundiffusion, die Hämagglutinations- und Immunfluoreszenzteste führten zu einer sehr breit gefächerten Anzahl von Arbeiten auf dem Gebiet der Darmimmunität und ihrer Störungen, z.B. den Autoimmunerkrankungen des Darmes.
(32,55,63,65,66,67,96)

Die umfangreichen eigenen Untersuchungen, unterstützt durch die seiner Mitarbeiter, faßte TOMASI 1976 zu seiner umfassenden Veröffentlichung über das sekretorische Immunsystem zusammen. Er beschrieb hier die gleichartigen oder zumindest vergleichbaren Leistungen in der Bronchial-, Nasal-, Mund-und Darmschleimhaut, im Urogenitaltrakt, in der Tränenflüssigkeit und der Muttermilch. Ein anderer wichtiger Promotor dieses Spezialgebietes war HEREMANS, ebenfalls in den USA.
(14,25,71,73,148,149,150,151)

Über die Frage der Bildung und des Transportes der sekretorischen Immunglobuline arbeitete u.a. besonders auch die Gruppe um BRANDZAEG. Dieser zeigte 1976 zusammen mit BAKLIEN die immunglobulinproduzierenden Zellen in der Darmschleimhaut bei Gesunden und Abweichungen in Art und Anzahl

bei einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen. Die Theorie der Bildung der sIgA-Dimere in den lymphatischen Zellen in der Schleimhaut und die Ausschleusung über die Mukosazellen durch das Anfügen des C-Stücks wurde erhärtet.
(19,20,21,33)

Zu der Frage der Entstehung, der Zellwanderung und -reifung und der Funktionsweise des GALT wurden bis heute grosse Fortschritte erzielt, wenngleich eine endgültige Aussage noch nicht möglich erscheint. Zur Zeit erfährt jene Theorie Vorrang, nach der den Payer'schen Plaques eine zentrale Rolle in der ersten Auseinandersetzung mit den die Darmwand passierenden Antigen und als Reservoir immunkompetenter Zellen zukommt. Nach erfolgter Stimmulierung und Vermehrung wandern diese über die Lymphwege in den Brustlymphgang und von dort über den venösen Blutstrom wieder gezielt in die Schleimhaut des Magen-Darmtraktes, in der sie immunologisch aktiv werden. (78)

Besonders in biologischen Versuchssystemen und -modellen konnten schlüssige und umfassende Beschreibungen der immunologischen Funktionen der Darmschleimhaut erarbeitet werden. Es zeigte sich auch, daß neben Stimmulierung durch Macromoleküle, virale und bakterielle Erreger auch höher organisierte Darmparasiten von der darmeigenen Immunabwehr erkannt und bekämpft werden können.
(6,9,34,40,50,92,95,105,122,159)

6. Die Amöbiasis und das Immunsystem

Parasitologische Darmerkrankungen beim Menschen sind hingegen immunologisch bislang wenig untersucht. Über das spezielle Gebiet der Amöbiasis, die aus schon genannten Gründen als ein Musterbeispiel einer Darmparasitose gelten kann, ließen sich nur etwa ein Dutzend Arbeiten in der internationalen Literatur finden, die sich mit dem direkten Zusammenhang zwischen sekretorischem Immunsystem und dem Befall mit Entamöba histolytica befassen. Drei Autoren berichten über den Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen die E.h. in Stuhlproben, wozu sie sich unterschiedlicher Arbeitsmethoden bedienten (siehe Abb.16); einige weitere Arbeiten sind erschienen über das Problem der Bestimmung von in den Faeces vorhandenen Immunglobulinen (siene Abb.15) und zur Frage, ob eine zelluläre Immunantwort vorhanden und wie diese beim Amöbenbefall des Darms zu bewerten ist. Zwar wird eine Immunität, die den Wiederbefall mit E.h. aus-schließt, in den Lehrbücher nicht beschrieben, doch deuten Ergebnisse darauf hin, daß dies sehr wohl möglich ist, wenngleich nur für begrenzte Zeit. So wird in Arbeiten über die zelluläre Immunantwort eine Immunität gegen einen nochmaligen Leberbefall nach überstandenem Amöbenleberabszess beschrieben. Tierversuche zeigten dies für die Darmschleimhaut nach experimenteller Darminfektion.

(7,16,28,36,49,68,76,80,81,108,116,141)

Grundlagen zur Immundiagnostik der Amöbiasis legte u.a.

GOLDMAN mit seinen Analysen der Antigenstruktur der E.h. mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik. Er zeigte auch die klaren Unterschiede zu anderen Amöbenarten auf und grenzte die früher als kleine Variante der E.h. aufgefaßte Entamöba nartmanni von dieser ab. (56,57)

Breite Anwendung fanden diese Ergebnisse vor allem in der serologischen Diagnostik, in der bis heute eine Vielzahl unterschiedlicher Techniken in Gebrauch sind oder waren. Unter anderem werden die Counterimmunoelektrophorese, Immunfluoreszenztechniken, indirekte Haemagglutinationsteste, die Latexagglutination, Komplementbindungsreaktionen, ein Radioimmunoassay und eine enzymverstärkte Nachweisreaktion (ELISA) angewandt.

(3,5,17,31,70,103)

Wie in allen serologischen Antikörpernachweismethoden, so spielt auch hierbei die Frage der Antigenbeschaffenheit eine zentrale Rolle. Die Kulturmethoden für die E.h. variieren und unterschiedliche Aufbereitungen der gewonnenen Amöbentrophocyten bedingen große Unterschiede zwischen den einzelnen Testen. Bei den neueren indirekten Testtechniken tritt zudem das Problem der Antiseren in den Vordergrund. Großangelegte Ringversuche sind ein Ausdruck der Bemühungen, die Arbeit einzelner Labors und Untersucher aufeinander abzustimmen und die Ergebnisse vergleichbar zu machen.

Neben epidemiologischen Studien finden diese Methoden, meist in einer Kombination, Anwendung bei der Diagnose der invasiven Amöbiasis, besonders des Amöbenleberabszesses. Eine Aussage über die reine Darminfektion oder eine eventuell vorhandene Immunität gegen E.h. im Bereich der Darmschleimhaut lassen sie jedoch nicht zu. (4,112)

III. METHODEN

1. Untersuchungskollektiv.

Es wurden 176 Stuhlproben von Patienten untersucht, die in der tropenmedizinischen Ambulanz des Düsseldorfer Hygieneinstituts auf Tropentauglichkeit oder nach einem Aufenthalt in tropischen und subtropischen Gebieten untersucht wurden. Es wurden 6 Einzelgruppen gebildet, denen die Patienten auf Grund der erhobenen anamnestischen Daten und den parasitologischen Befunden und serologischen Untersuchungen zugeordnet wurden.

Gruppe 1 : 16 Patienten mit einem länger als drei Monate zurückliegendem Tropenaufenthalt, ohne positive parasitologische Befunde.

Gruppe 2 : 29 Patienten nach kürzlichem Tropenaufenthalt, jedoch ohne typische anamnestische Hinweise auf eine Darminfektion und ohne positiven parasitologischen Befund.

Gruppe 3 : 53 Patienten, die in der Anamnese Durchfälle, Obstipation oder beides im Wechsel und auffällige Stuhlbefunde, wie Schleim und Blutbeimengungen, angegeben haben, jedoch mit negativen parasitologischen Befunden bei der jetzigen Untersuchung.

Gruppe 4 : 58 Patienten mit positiven parasitologischen Stuhlbefunden wie Vermes, Pilzen, Flagellaten und Rhizopoda, mit Ausnahme der Entamöba histolytica.

Gruppe 5 : 12 Patienten mit nachgewiesenem E.h.-Befall in Form von Cysten und/oder Minutaformen.
Gruppe 6 : 6 Patienten mit behandelter und abgeheilter Amöbiasis oder mit positiven Antikörpertitern im Serum.
Zusätzlich wurden 2 Patienten mit akuter Salmonellenenteritis untersucht; diese dienten zur orientierenden Einschätzung und Wertung der Befunde und Ergebnisse der anderen Gruppen.
Die klinische Untersuchung und die anamnestische Erhebung wurde von Ärzten im Hause vorgenommen; weitere und genauere anamnestische Daten wurden mittels eines Fragebogens über Aufenthaltsort und Dauer des Tropenaufenthaltes, Beschwerden von Seiten des Magen-Darmtraktes, Stuhlbeschaffenheit und -auffälligkeiten, etc. ermittelt.
(48,144,145)

2. Parasitologische und bakteriologische Untersuchungen der Stuhlproben

Die parasitologischen Untersuchungen der Stuhlproben wurden routinemäßig von erfahrenen medizinisch-technischen Assistentinnen des Hygiene Institutes durchgeführt. Nach provoziertem Abführen mit Glaubersalz wurden drei aufeinanderfolgende Stuhlproben untersucht. Hierzu wurde bei den

Nativpräparaten die MIFC-Technik (Merthiolat-Jod-Formaldehyd-Konzentrierungsmethode) angewandt und außerdem Dauerpräparate, gefärbt nach Haidennein, zur Nachbegutachtung und Differenzierung der Parasiten angefertigt. Die Untersuchung auf Salmonellen und Shigellen wurde im bakteriologischen Labor des Institutes durchgeführt.
(1,15)

3. Spezielle Untersuchungen der Stuhlproben

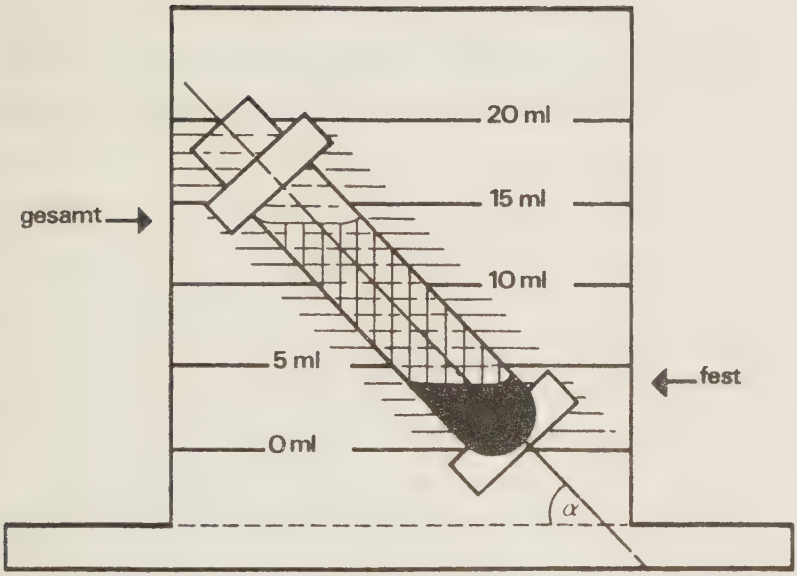
3.1 Die Aufbereitung der Stuhlproben.

Frische Stuhlproben von ca. 5 g Gewicht wurden abgewogen und im Verhältnis 1 : 1 mit PBS-Puffer pH 7.4 durch Aufrühren und Schütteln in eine homogene Suspension gebracht. Anschließend wurden die Proben sofort in einer SORVAll-Kühlzentrifuge bei 4°C und 30.000 g für 30 Minuten zentrifugiert. Zur Standardisierung der Untersuchungen wurde nach dem Zentrifugieren das gesamt/fest-Verhältnis der Proben bestimmt, um den unterschiedlichen Wassergehalt und, somit auch Verdünnungseffekt, auf Grund einer bestehenden Diarrhoe oder Obstipation auszugleichen. Hierzu diente ein einfaches optisches Messgerät (siehe Abb.1). Die gesamt/fest-Relation wurde berechnet, durch das Mittel aller Werte

dividiert und als Korrekturfaktor K angegeben. Durch die Multiplikation mit diesem Korrekturfaktor werden alle ermittelten Untersuchungsergebnisse auf den Festanteil der Stuhlproben, welcher bei einer Zentrifugation mit 30.000 g in etwa dem Trockengewicht gleichzusetzen ist, bezogen. Somit sind diese Werte den Ergebnissen anderer Untersuchungen, speziell denen von HANEBERG und Mitarbeitern, vergleichbar. Anschließend wurden vom klaren Überstand Aliquots zu je 500 µl entnommen und in Eppendorf- Reagenzgefäßen abgefüllt. Die Lagerung erfolgte für kürzere Perioden bei -20°C, für längere Zeiträume bei -70°C.
(16,64,65,90,96,139,141)

3.2 Die Bestimmung von Gesamteiweiß

Das Gesamteiweiß (GE) wurde in den Stuhlproben nach der BIURET-Methode bestimmt. Hierzu wurde das Biuret-Reaktionsset Testomar® und eine Proteinstandard-Lösung der Firma BEHRING benutzt. Der Färbeindex ist photometrisch bestimmt worden und die Berechnung auf g/100 ml erfolgte durch ein Computerrechenprogramm auf Grund der Ergebnisse der Standardverdünnungsreihe.
(135)



Mittel aller Proben von gesamt/Festanteil = 2.9

Korrekturfaktor = gesamt/fest der Probe / 2.9

Beispiel: gesamt=13 ml, fest=3.5 ml, Korrekturfaktor=1.28

Winkel ist bedingt durch den Zentrifugenrotor

Abb.1 Meßgerät zur Standardisierung der Proben

3.3 Die Messung der Immunglobuline

Die Immunglobuline IgA, IgG und IgM in den Proben wurden mittels der radialen Immundiffusion nach MANCINI bestimmt. Anwendung fanden die kommerziellen Testsets der Firma BEHRING; verfahren wurde nach Anleitung, d.h. je 20 µl der Proben wurden in die ausgestanzten Vertiefungen eingefüllt und nach einer Inkubationszeit von zwei Tagen bei Zimmertemperatur wurden die Durchmesser der entstandenen Präzipitationsringe mit einer skalierten Lupe gemessen. Die Berechnung der gemessenen Durchmesser auf mg/100 ml erfolgte auf Grund einer Standardkurve, welche mit Verdünnungsreihen eines BEHRING Protein-Standard-Serums" erstellt wurde.
Mit LC-Partigen"-Immunodiffusionsplatten für die Messbereiche 0.8 - 13.3 mg/100 ml für IgA und IgG und 1.1 -17.8 mg/100 ml für IgM konnte IgA in den meisten Proben bestimmt werden, IgM und insbesondere IgG konnte dagegen nur seltener nacngewiesen werden. Um höhere Konzentrationen ebenfalls zu bestimmen, wurden alle nicht im Bereich liegende Proben mit einer 1:20 und 1:100 Verdünnung wiederholt. Als Teststandards dienten die ebenfalls von BEHRING bezogenen Proteinstandard-Seren LC-A" für IgM und LC-V" für IgA und IgG . Durch die in II.5. beschriebenen Größen- und Zusammensetzungsunterschiede der sekretorischen zu den Serumimmunglobulinen und den daraus folgenden verschiedenen Diffusions- und Bindungseigenschaften ergaben sich für IgA und IgM in den Tests zu niedrige Werte; für sIgA z.B.

liegen diese nach BRANDZAEG um den Faktor 1.17, nach BULL et al um mindestens den Faktor 2 und nach HANEBERG sogar um einen Faktor größer als 3 zu niedrig. Bei der Diskussion über diese Angaben spielt die Reinheit der Immunglobulindarstellung, etwa nur sIgA-Dimere und/oder ein Gemisch mit Mono- und Polymeren eine entscheidende Rolle. Hier blieben die Werte jedoch, wie in anderen vergleichbaren Untersuchungen, unkorrigiert und wurden in mg/100 ml angegeben. (16,20,43,64,110)

3.4 Die Bestimmung von Albumin und α1-Antitrypsin

Als Marker für exsudative und entzündliche Vorgänge in der Darmschleimhaut wurden alle Proben auf das normalerweise im Stuhl nicht vorhandene Albumin (Alb) und das entzündungsspezifische α1-Antitrypsin (Anti) untersucht. Dieses ist physiologischerweise im Speichel und in der Gallenflüssigkeit vorhanden und nachgewiesen worden. Diese Untersuchung wurde ebenfalls durch die radiale Immundiffusion mit LC-Partigen° Platten von BEHRING durchgeführt. Für Albumin waren dies Testplatten mit dem Messbereich 2.8 -44.4 mg/100 ml und für α1- Antitrypsin mit 6 - 85 mg/100 ml und das Protein Standard-Serum LC-V°. Verfahren wurde nach Vorschrift und analog zu den Immunglobulinbestimmungen. (23,64,107,147,161)

3.5 Der Nachweis von Antikörpern gegen Entamöba histolytica

Mit dem kommerziell erhältlichen Cellognost°-Amöbiasis Testset der Firma BEHRING, einem indirekten Hämagglutinationstest (IHA), wurden alle Stuhlproben auf spezifische Antikörper untersucht. Als Antigen dient in diesem Test gereinigtes Material von axenisch gezüchteten E.h.-Trophocyten des Stammes HK-9 . Die Durchführung erfolgte nach Anleitung, mit dem Unterschied jedoch, daß von einer Vorverdünnung der Proben von 1:16 ausgegangen wurde. Die für die Serumuntersuchung angegebenen Bewertungskriterien für positive Titer wurden nicht direkt übernommen, sondern entsprechend der Verteilungskurve der gefundenen Titer und den Ergebnissen der Kontrollgruppe neu definiert. (93)

Als zweite Nachweismethode für spezifische Antikörpertiter wurde ein indirekter Immunfluoreszenztest (IFT) angewandt. Als Antigen dienten hier ganze in 1% Formalin fixierte Trophocyten von axenisch gezüchteten E.h. des Stammes HK-9, die das Bonner parasitologische Institut von Herrn Prof.Dr.med. Seitz liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt hat. Als Antiserum ist das an Fluorescein-Isothiocyanat konjugierte Anti-Human-Globulin° (IgG, IgA, IgM H + L Ketten) der Firma BEHRING zur Anwendung gelangt. Die mikroskopische Beurteilung der Proben erfolgte mit einem Orthoplan°-Mikroskop von LEITZ bei einer Vergrößerung von 16 mal 10.

Der Arbeitsgang gliederte sich hierzu wie folgt:

5 µl einer auf ca. 20.000 Amöben/ml eingestellten Amöbensuspension wurde pro Testfeld aufgetragen und 1 Stunde bei 37°C in warmem Luftstrom getrocknet. Zur Entfernung des Formalins wurden die beschichteten Objektträger anschließend 2 mal 10 Minuten in ein PBS-Bad gestellt und kurz in aqua dest. gespült. Nach erneutem Trocknen bei 37°C für eine Stunde wurden die fertig präparierten Objektträger in Aluminiumfolie verpackt und bis zum Gebrauch bei -20°C eingefroren.

Zum Test selbst wurden die aufgetauten und getrockneten Testträger mit je 50µl der Proben pro Testfeld in Verdünnungsreihen von 1:1, 1:16, 1:32, ... 1:256 belegt und für 30 Minuten bei 37°C in einer feuchten Kammer inkubiert. Nach einem vorsichtigen Dekantieren und Abspülen der Proben mit PBS-Puffer erfolgte ein wie oben beschriebener Waschvorgang und Trocknung für eine halbe Stunde. Mit je 50µl einer 1:20 Verdünnung des oben genannten konjugierten Antiserums, welches zur Gegenfärbung EVANS BLUE in einer Effektivkonzentration von 0.001 g/100 ml enthält, wurden die Testfelder überschichtet und wie oben dargestellt inkubiert. Nach einem weiteren Abspülen,Waschen und Trocknungsprozesses sind die Objektträger mit PBS-Glycerin 1:10 gedeckelt worden. Die Testfelder wurden unter dem Mikroskop auf vorhandene Fluoreszenz beurteilt und als Endtiter die Verdünnungsstufe mit einem deutlichen Abfall der Fluoreszenz angegeben. Als Referenz diente ein positives Kontrollserum mit dem Titer 1:1024, als Negativ-Kontrolle eine eindeutig negative Stuhlprobe und eine PBS-Leerprobe. Für die spätere Nachbeurteilung der durchgeführten Teste wurden die Objektträger in Aluminiumfolie verpackt und bei -70°C

eingefroren. Proben mit positiven Titern von höher als 1:256 wurden wie oben beschrieben mit Verdünnungen von 1:128 bis 1:2048 wiederholt. Die Beurteilungskriterien der gefundenen Titer wurden wie beim indirekten Hämagglutinationstest ebenfalls neu definiert. (31,83)

3.6 Die Bestimmung des spezifischen sIgA

Mittels der oben beschriebenen Immunfluoreszenzmethode wurden zusätzlich 43 Proben mit sowohl positiven wie negativen Titern in den beiden oberen Untersuchungen auf das Vorhandensein von spezifischen IgA-Antikörpern untersucht. Hierzu wurde ein mit Fluorescein konjugiertes IgA-Antiserum vom Kanninchen der Firma BEHRING verwendet. Das Antiserum wurde zum Gebrauch ebenfalls 1:20 verdünnt und Probenverdünnungen von 1:16 bis 1:512 untersucht. Der oben beschriebene Versuchsablauf wurde beibehalten.

4. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen wurden in der statistischen Abteilung des Hygieneinstituts auf der Großrechenanlage ausgewertet. Die Beurteilung der Daten mit fertigen Rechenprogrammen erfolgte auf globale Mittelwertsunterschiede mit einer einfachen Varianzanalyse, auf Rangunterschiede mittels des U-Tests, mit dem STUDENT'S T-Test auf Mittelwertsunterschiede und mit dem F-Test auf signifikante Änderungen in der Streuung der Daten.

Korrelationskoeffizienten für die Meßwerte untereinander wurden nach PEARSON und die Koeffizienten der Rangkorrelationen nach SPEARMAN bestimmt. Bei nicht idealer Verteilung der Werte wurden diese zur besseren statistischen Beurteilung logarithmiert.

Die Bestimmungen von IgG und Albumin sind wegen des seltenen Auftretens dieser Parameter auf nachweisbar und nichtnachweisbar reduziert worden und werden nur prozentual angegeben.

IV. ERGEBNISSE

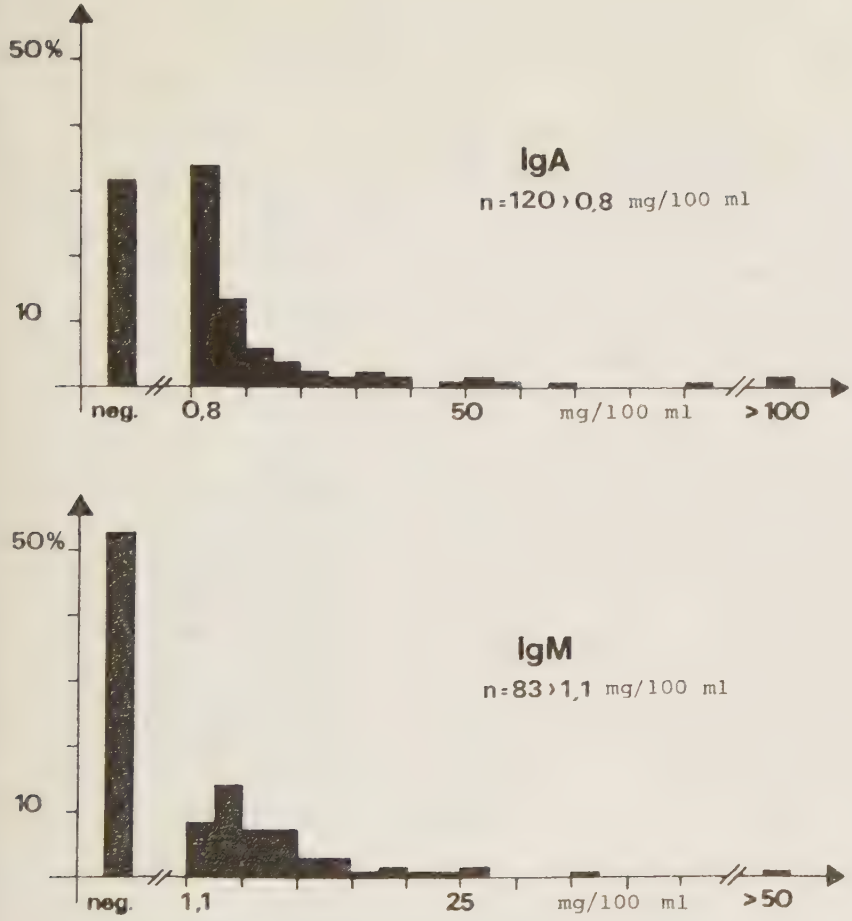
1. Die Ergebnisse aus den Bestimmungen der Immunglobuline, des GE, von Albumin, α1-Antitrypsin und dem Faktor K

Neben den Bestimmungen der spezifischen Antikörpertiter wurden zusätzliche Untersuchungen durchgeführt, um einen Einblick in das immunologische Geschehen beim Darmbefall mit Entamöba histolytica zu ermöglichen.

Das bestimmte gesamt/fest-Vernältniss der untersuchten Stuhlproben als Parameter für Opstipation und Diarrhoe lag im Durchschnitt bei 2.9 mit Extremwerten von 9.5/8 = 1.19 und 15.5/1.5 = 10.33. Daraus ergab sich ein gesamt/fest-Korrekturfaktor K mit den Extremwerten 0.4 und 3.6. Diese wiesen somit einen Unterschied bis etwa zu einem 9-fachen auf. Sämtliche Daten wurden auf Grund des jeweils bestimmten Korrekturfaktors K neu berechnet.

Gesamteiweiß als einfachste und grobste Erfaßung der Immunglobuline im Stuhl lag im Mittel bei 0.53 g/100 ml mit einer Streuung von 0 - 2.62 g/100 ml. In allen statistischen Tests konnten keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen zu der Kontrollgruppe Nr.1 gefunden werden.

Die Häufigkeitsauftragung der gefundenen Immunglobulin-



Untere Nachweisgrenze für IgA 0.8 mg/100 ml
und für IgM 1.1 mg/100 ml

Abb.2 Verteilungskurven der IgA- und IgM-Konzentrationen

Gruppe Nr.	GE	IgA	IgM	Anti
gesamt	0.54	8.82	4.49	2,74
		(2.85)	(1.43)	(2.11)
1	0.54	2.23	1.70	3.10
		(1.67)	(1.03)	(2.87)
2	0.62	8.26	4.96	3.19
		(3.51)	(1.95)	(2.75)
3	0.55	8.88	4.79	3.31
		(3.04)	(2.42)	(2.79)
4	0.46	8.05	2.03	**1.82**
		(2.68)	(0.74)	(1.22)
5	0.57	5.34	4.35	2.17
		(2.46)	(1.30)	(1.62)
6	0.47	18.05	2.79	4.50
		(4.92)	(1.05)	(3.44)

fett gedruckt entspricht einer Signifikanz gegen die Gruppe Nr.1 mit $P < 0.05$, unterstrichen ist grenzwertig signifikant mit $P = 0.05 - 0.1$

in Klammern die Werte des geometrischen Mittels

Abb.3 Mittelwerte von Gesamteiweiß, IgA, IgM, und α1-Antitrypsin in den Gruppen 1 bis 6

spiegel von IgA und IgM zeigte einen starken Abfall der Häufigkeiten bei 20 mg/100 ml für IgA und 10 mg/100 ml für IgM (siehe Abb.2). Besonders hohe Werte konnten bei den zwei zusätzlich untersuchten Fällen mit nachgewiesener Salmonellenerkrankung beobachtet werden (siehe Abb.4)

Pat.Nr.	GE	IgA	IgG	IGM	Alb	Anti	IHA	IFT
1285	1.61	112.5	---	168.6	1.06	4.25	---	410
1429	0.97	53.6	0.7	9.4	0.07	2.04	58	---

GE in g/100 ml, andere in mg/100 ml, IHA, IFT ohne Einheit

Abb.4 Befunde bei Salmonellenenteritis

Auf Grund der Nachweisgrenze des angewandten Immunodiffusionstestes konnten für IgA bei 56 Proben und für IgM bei 93 Proben keine Werte angegeben werden. Die Verteilung der Mittelwerte ergab in der Beurteilung mit dem T-Test eine grenzwertig signifikanten Anstieg für IgA in den Gruppen 2,3 und 5, für IgM in Gruppe 3; signifikante Rangunter-

schiede wies IgM in Gruppe 3 im U-Test auf und im F-Test auf Streuungsunterschiede war IgA in Gruppe 2 bis 5 auffällig (siehe Abb.3).

Ein deutlicheres Bild ergibt sich aus der Betrachtung des Verteilungsmusters für Werte von IgA größer 20 mg/100 ml und IgM größer 10 mg/100 ml (siehe Abb.5). Es zeigt sich hier eine deutliche Zunahme in den Gruppen 1 bis 3 mit einem Maximum in Gruppe 3.

Albumin, als Parameter für exsudative Vorgänge, und IgG, als nicht zu den klassischen sekretorischen Immunglobulinen zählender Antikörper und somit Anzeiger für blutende oder ulcerierend-exsudative Geschehen im Darm, waren nur in 49, bzw. 10 Fällen mit der angewandten Methode nachweisbar. Die statistische Beurteilung bestand hier in der Berechnung der prozentualen Verteilung in den einzelnen Gruppen. Es diente so lediglich das Aufteten nachweisbarer Mengen als Indiz für die oben genannten Prozesse (siehe Abb.5). Es zeigte sich für IgG ein Maximum analog zu den übrigen Immunglobulinen in Gruppe 3 und für Albumin eine Steigerung im Auftreten von Gruppe 1 bis 4.

Die Bestimmung des α1-Antitrypsins erfolgte, um einen entzündungsspezifischen Parameter zu erfassen. Der Mittelwert aller Proben liegt bei 2.74 mg/100 ml mit den Extremwerten 0 und 12.67 mg/100 ml. Als überraschendes Ergebniss konnte signifikant im U-Test und hoch signifikant im T-Test eine Abnahme auf den Durchschnittswert 1.80 mg/100 ml in Gruppe

Gruppe Nr.	IgA +20	IgM +10	IgG	Alb
gesamt	11.9		5.7	27.8
1	0	0	0	0
2	10.3	17.2	0	20.7
3	15.1	20.8	11.3	30.2
4	10.3	5.2	3.4	31.0
5	8.3	16.7	0	25.0
6	16.7	16.7	16.7	66.7

Die Angabe erfogte in % der jeweiligen Gruppe

Abb.5 Verteilungsmuster der hohen Immunglobulinspiegel

4 und eine signifikante Abnahme auf 2.17 mg/100 ml in Gruppe 5 gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet werden (siehe Abb.5).

2. Korrelationsanalysen der unter 1. genannten Ergebnisse

Die Beurteilung der oben beschriebenen Meßergebnisse auf Korrelation untereinander erfolgte nach PEARSON auf Werte und nach SPEARMAN auf Ränge. Sehr hohe Korrelationskoeffizienten ergaben sich innerhalb der Gruppe der Parameter IgA, IgM und α1-Antitrypsin sowie für IgG zu Albumin und IgA. Schwächere, doch noch signifikante Korrelationen bestehen für Gesamteiweiß gegenüber IgA, IgM und α1-Antitrypsin. Der Korrekturfaktor K steht in einer engen Beziehung zu α1-Antitrypsin und schwächer signifikant zu GE und den Immunglobulinen (siehe Abb.6).

Die bestimmten Parameter präsentieren sich darausfolgernd als ein System gegeneinander korrelierender Faktoren, unter denen IgG und Albumin eine Sonderstellung einzunehmen scheinen.

Die bei einer kleineren Gruppe von Proben mit n=43 bestimmten spezifischen IgA-Titer zeigten in den Korrelationstests gegen die Gesamt-IgA-Konzentration keine signifikante Beziehung.

	GE	IgA	IgG	IgM	Alb	Anti	K	IHA	IFT
GE	----	**.233**	.057	**.229**	.139	**.222**	**.240**	.063	.167
IgA		----	**.288**	**.476**	**.363**	**.427**	**.193**	-.036	**.333**
IgG			----	**.193**	**.485**	**.200**	.098	-.008	.095
IgM				----	-.169	**.359**	**.194**	-.169	**.509**
Alb					----	**.232**	**.211**	-.042	.042
Anti						----	**.313**	-.133	**.409**
K							----	**-.214**	**.433**
IHA								----	**-.213**
IFT									----

fett gedruckt entspricht einer Signifikanz von P = 0.001 - 0.00

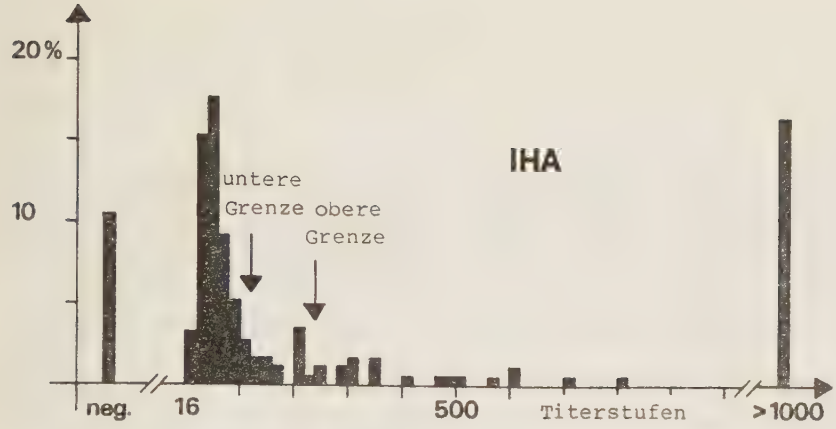
unterstrichen P = 0.005 - 0.05 nach PEARSON

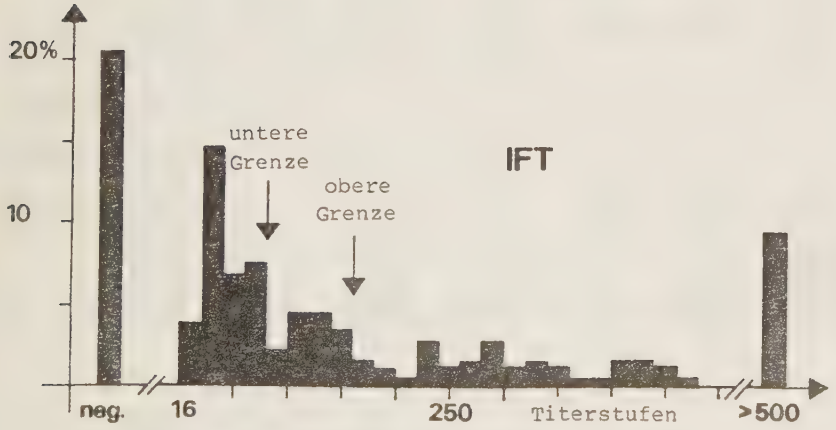
Abb.6 Korrelationskoeffizientenschema der einzelnen Paramet

3. Die Titerbestimmungen mit dem IHA-Test

Die mit der IHA-Methode gefundenen spezifischen Antikörpertiter gegen Entamöba histolytica wurden gleichfalls mit dem Korrekturfaktor K verrechnet, so daß sich von den normalen Titerstufen abweichende Titerhöhen ergaben. Sie zeigten bei der linear aufgetragenen Häufigkeitsverteilung einen zweigipfligen Verlauf, der es nahelegt, die Beurteilungsgrenzen mit kleiner 1:120 als negativ, größer 1:240 als positiv und den Zwischenbereich als fraglich positiv anzugeben (siehe Abb.7). Interessanterweise erwiesen sich diese Grenzen als fast übereinstimmend mit den von der Firma BEHRING für diesen Test angegebenen Beurteilungskriterien mit 1:128 als untere und 1:256 als obere Grenze. Es konnten Titer bis 1:9830 gefunden werden; insgesamt 27.3% der Proben fielen in den positiven Bereich, 8.5% in den fraglich positiven und 64.2% waren als negativ zu bewerten.

Die Verteilung der positiven Proben in den Gruppen ergab eine Steigerung der Häufigkeit von Gruppe 1 bis Gruppe 6 bis auf 50%. Gruppe 4, 5 und 6 traten dabei deutlich hervor (siehe Abb.8). Dies zeigte sich sowohl in der Ranganalyse mit dem U-Test, als auch in der Mittelwertsbeurteilung durch den T-Test mit signifikanten Bewertungen. In der Kontrollgruppe war 1 von 16 Proben positiv.



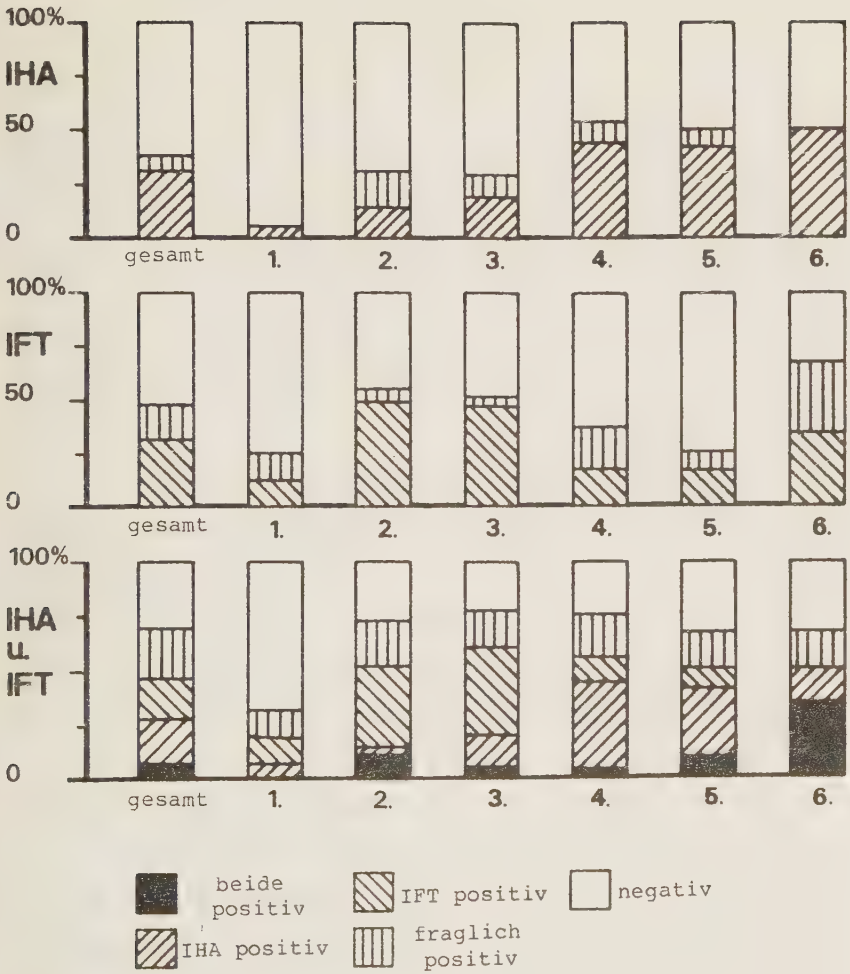


Nachweisgrenze in beiden Testen ca. 1:16

Abb.7 Verteilungskurven der IHA- und IFT-Antikörpertiter

4. Die Titerbestimmungen mit der IFT-Methode

Für die mit der IFT-Technik ermittelten Titerstufen gilt ähnliches wie für den IHA-Test. Die Bewertungsgrenzen wurden hier mit 1:80 und 1:160 festgelegt (siehe Abb.7). Entsprechend ergaben sich 52.3% negative, 15.9% fraglich positive und 31.8% positive Proben mit Titern bis 1:968.
Die Gruppenverteilung ist aus der Abb.8 zu entnehmen und zeigt überraschenderweise einen Gipfel in Gruppe 2, 3 und 6 und eine Abnahme der Häufigkeit in Gruppe 4 und 5. Gegenüber der Kontrollgruppe Nr.1, mit 2 positiven Proben von 16, sind die Häufigkeiten der positiven Titer in den Gruppen 2, 3 und 6 sowohl im U-Test wie im T-Test signifikant.



Bewertungsgrenzen für den IHA-Test größer 1:256 als positiv und für die IFT-Methode mit größer als 1:160 als positiv

Abb.8 Verteilungsmuster der Titerbewertungen in den Gruppen mit n=176

5. Korrelationsanalyse der Ergebnisse beider Teste

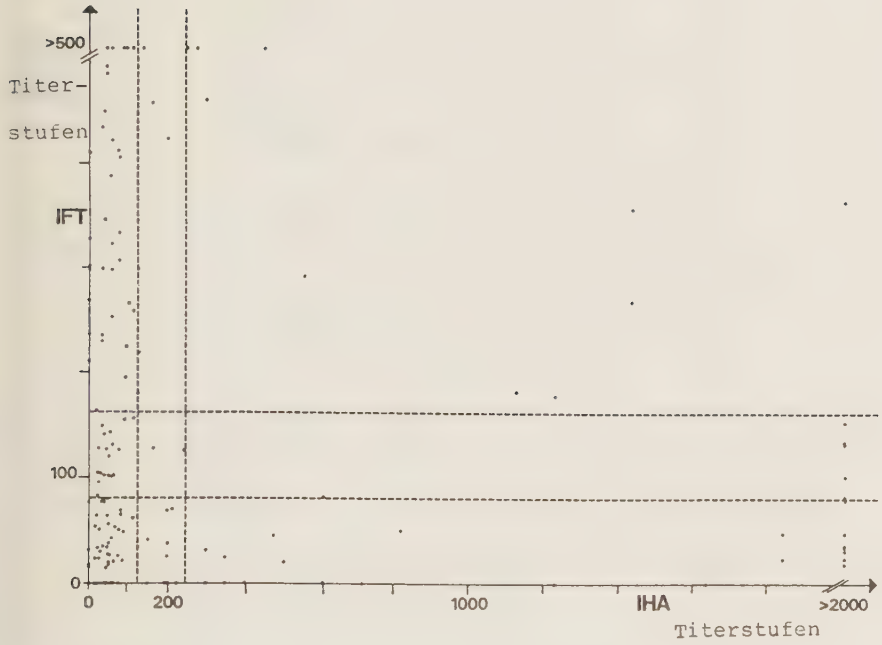
In der Auftragung IHA gegen IFT in den Bewertungsgrenzen ergibt sich eine Verteilung mit 30% negativen, 23% nur im IHA positiven, 17% nur im IFT positiven und nur 6% positiven Proben in beiden Tests (siehe Abb.8 und 9). Diese Beziehung der Titerhöhen zueinander kommt auch zum Ausdruck im signifikant negativen Korrelationsfaktor nach PEARSON und nach SPEARMAN.

In den Korrelationsanalysen verhalten sich beide Teste unterschiedlich. Die IHA-Titer zeigen keinerlei positive Korrelationen, korrelieren im Gegenteil schwach signifikant negativ gegen IgM, α1-Antitrypsin und den Korrekturfaktor. Dem gegenüber stellen sich die IFT-Titer stark signifikant gegen IgA, IgM, α1-Antitrypsin und K und schwächer, jedoch auch signifikant, gegen Gesamteiweiß dar (siehe Abb.6).

In der Varianzanalyse der Titerbewertungsgruppen gegen die übrigen Daten zeigte sich dies für IHA-Titer in einer signifikanten Abnahme des α1-Antitrypsins und des Korrekturfaktors in den positiven und fraglich positiven Proben. Die IFT-Titer sind durch eine signifikante Zunahme von GE, IgA, IgM, α1-Antitrypsin und K bei den positiven Proben gekennzeichnet.

In einem besonders guten Zusammenhang stehen ferner die Titerhöhen des spezifischen IgA und die des IFT mit einer Korrelationsgeraden in der linearen Regression von

IFT = 0.2 spez.sIgA + 80 und einem Korrelationskoeffizien-



Korrelationskoeffizient nach PEARSON = - 0.213

mit einer Signifikanz von P = 0.002 bei n=176

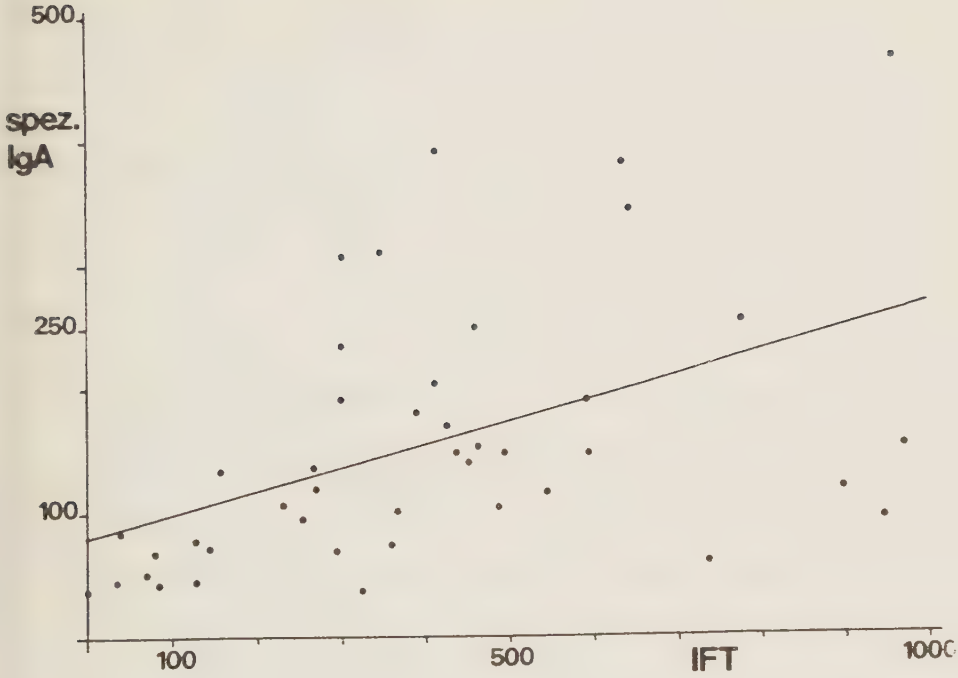
Die gestrichelten Linien entsprechen den Bewertungsgrenzen

Abb.9 Auftragung der IHA- gegen die IFT-Titerstufen

	IHA	IFT	IgA	spez.IgA
IHA	---	-0.22	-0.26	-0.10
IFT		---	0.21	0.58
IgA			---	0.20
spez.IgA				---

Die Berechnung erfolgte mit logarithmierten Daten und die Bewertung mit $P = \rangle 0.30$ als signifikant.

Abb.10 Korrelationsfaktoren für spez.IgA, IHA und IFT mit n=43



Regressionsgerade IFT = 0.2 spez.IgA + 80

Korrelationsfaktor = 0.47, für logarithmierte Werte = 0.58

Angabe in Titerstufen für IFT und spez.IgA

Abb.11 Korrelation der Titer des IFT gegen das spezifische IgA mit n=43

ten von P = 0.58 zueinander. Die IHA-Titer zeichnen sich hier hingegen durch eine negative Korrelation aus (siehe Abb.10).

6. Das Verhalten der Parameter in den Parasitengruppen

Die Gruppen 4 und 5, d. h. die Patienten mit parasitologischem Befall wurden zusätzlich getrennt nach Parasitenspezies noch genauer aufgeschlüßelt. Über die Verteilung der Antikörpertiter und der sonstigen Parameter zwischen den Gruppen berichten obige Kapitel. Hier interessiert insbesondere die Frage eventuell unterschiedlicher Häufigkeiten dieser Werte innerhalb einzelner Parasitengruppen.
Es wurden 15 verschiedene Spezies gefunden, die in vier Gruppen unterteilt wurden. Pilze sind bei der parasitologischen Untersuchung bei massivem Befall als positiv angegeben worden; das weit gefaßte Feld der Vermes beinhaltet vornehmlich Nematoden und 2 Fälle mit dem Zestoden Taenia saginata. Bei den Protozoen wurde in 2 Hauptgruppen unterteilt; die Flagellaten mit dem Hauptvertreter Lamblia intestinalis und den Rhizopoden mit Jodamöba bütschlii und Endolimax nana als vorherrschenden Vertretern.
Bemerkenswert ist, daß bei der zufälligen Auswahl der Proben Entamöba coli und Entamöba hartmanni jeweils nur in Verbindung mit einem Entamöba histolytica positiven Befall

Pilze	1.Blastocysten 9 (2)
	2."Pilze" 5
Vermes	3.Trichuris trichiura 5
	4.Ancylostoma duodenale 3
	5.Askaris lumbricoides 2
	6.Taenia saginata 2
Flagellata	7.Lamblia intestinalis 9 (2)
	8.Chilomastix mesnlii 1 (2)
	9.Trichomonas hominis (2)
Rhizopoda	10.Jodamöba bütschlii 14 (4)
	11.Endolimax nana 22 (2)
	12.Dientamöba fragilis 4
	13.Entamöba histolytica (12)
	14.Entamöba coli (5)
	15.Entamöba hartmanni (3)

In Klammern die Zahlenangabe der Gruppe Nr.5

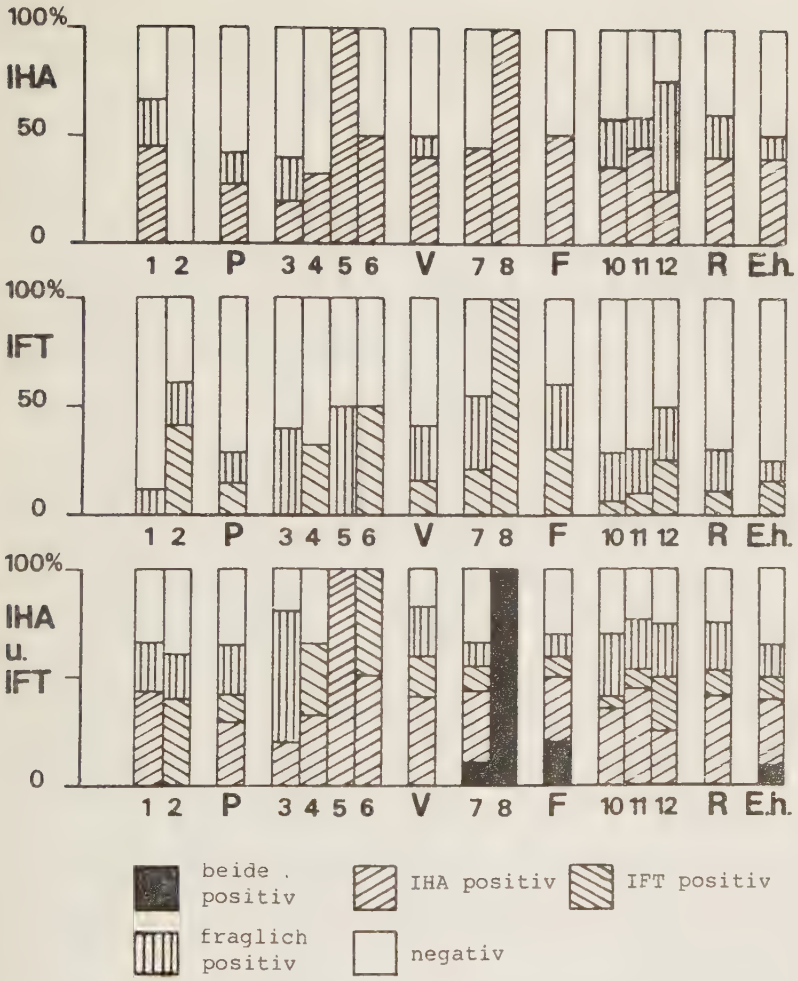
Abb.12 Auflistung der gefundenen Parasitenspecies

gefunden wurden und diese somit in der Gruppe 4 nicht auftreten. Zudem fanden sich in Gruppe 4 14 Patienten mit 2fachem und 2 mit 3fachem Befall (24% und 3%), im Gegensatz zu der Gruppe 5 mit 39% 2 und 3fachem Befall, 22% mit 4fachem und nur in 39% mit alleinigem Auftreten der Entamöba histolytica. Dieses Ungleichgewicht in der Verteilung kann sicher zum Teil mit der manchmal überaus schwierigen Differenzierung der einzelnen Amöbenspezies erklärt werden.

Es wurden weder bei den einzelnen Parasitenspezies, noch in den gebildeten Untergruppen signifikante Häufigkeitsunterschiede in der Verteilung der positiven Titer beobachtet (siehe Abb.13).

Die übrigen Parameter zeigten ein überraschendes Ergebniss im Verhalten der Immunglobuline und des 1-Antitrypsins (siehe Abb.14).

Während in der Gruppe der Vermes und Flagellata der Gehalt der Immunglobuline im Stuhl zunimmt und das α1-Antitrypsin ansteigt fällt in der Gruppe der Rhizopoda dagegen das IGA und das α1-Antitrypsin signifikant ab. Dieses Verhalten, insbesondere des α1-Antitrypsins, spiegelt in der Gesamtanalyse die Gruppe 5 wider.



Parasit Nr.5, 6 und 8 sind wegen zu geringer Fallzahl statistisch nicht bewertbar. Die Nummern kennzeichnen die einzelnen Species analog der Abb.12.

Abb.13 Verteilungsmuster der IHA- und IFT-Titer in den Parasitengruppen

Parasiten	IgA	IgM	α1-Anti
Kontrolle Nr.1	1.67	1.03	2.87
Parasiten gesamt	2.68	0.74	1.22
1	1.34	0.00	0.77
2	3.85	0.76	0.93
Pilze	2.03	0.22	0.83
3	3.83	0,48	3.20
4	2.77	0.61	0.81
5	4.45	0.00	0.18
6	21.78	1.82	3.72
Vermes	5.00	0.58	2.44
7	10.13	1.82	2.02
8	9.88	1.88	5.06
9	0.00	0.00	0.00
Flagellata	10.11	1.83	2.24
10	0.91	0.38	0.78
11	1.13	0.77	0.71
12	2.98	0.45	1.25
Rhizopoda	1.34	0.73	0.82
E.h.	2.46	1.30	1.62

Unterstrichene Werte sind signifikant im T-Test gegen das Gruppenmittel; angegeben sind die geometrischen Mittel.

Abb.14 Die Zusatzparameter in den Parasitengruppen

V. DISKUSSION

Diese Arbeit ist konzipiert als Einstieg in ein Gebiet, welches bislang nur wenig bearbeitet wurde, und soll einen Überblick ermöglichen, was bei Untersuchungen über die Auseinandersetzung des GALT mit der Entamöba histolytica zu erwarten ist und wo eventuell Ansatzpunkte für weitere Arbeiten zu finden sind. Natürlicherweise kann von solch einer Arbeit nicht die letztliche Aufklärung über Funktionsmechanismen und Grundlagen erwartet werden und so sind auch hier einige Phänomene aufgezeigt worden, ohne eine abschließende Erklärung dafür zur Verfügung stellen zu können.
Aus der Vielzahl der Ergebnisse treten einge Bereiche hervor, die es wert erscheinen, genauer dargestellt, interpretiert und diskutiert zu werden.

1. Immunglobuline in Stuhlproben

Die Nützlichkeit der Standardisierung der Meßwerte auf den Festanteil der Stuhlproben konnte durch die Spannweite der

Korrekturfaktoren von 0.4 bis 3.6 hinreichend bewiesen werden. Zur Umrechnung auf die bei HANEBERG, TONDER angegebene Maßeinheit von mg/10 gr Trockengewicht der Stuhlprobe sind die hier angegebenen Werte etwa mit dem Faktor 0.3 zu multiplizieren. Im Vergleich mit dieser Arbeit ist eine Übereinstimmung sowohl in den Größenordnungen wie in den Extremwerten zu ersehen, doch liegt in der vorliegenden Untersuchung der Immunglobulinspiegel einer höheren Anzahl der Proben unterhalb der Nachweisgrenze, bzw. weist niedrigere Mittelwerte auf. Ein ähnliches Ergebniss zeigt der Vergleich mit den Arbeiten von BLECKA und MARTINEZ-CAIRO et al (siehe Abb.15). Es bleibt jedoch der Zusammenhang in der Häufigkeit des Auftretens von IgA, IgM und IgG erhalten. Im Gegensatz zu der Untersuchung von BLECKA liegen die IgA-Konzentrationen in der Gruppe mit Parasitenbefall gegenüber der Kontrollgruppe deutlich höher (siehe Abb.3). Es fällt zudem der Anstieg der Immunglobuline auch in den Gruppen 2 und 3 mit einem signifikanten Maximum in der Gruppe mit Durchfallanamnese, jedoch ohne Parasitenbefall, auf. Es stellt sich deshalb die Frage, ob nicht in besonderem Maße bakterielle und/oder virale Darminfektionen die Höhe der sekretorischen Immunglobulinproduktion beeinflussen, wofür auch die hohen Immunglobulinspiegel bei den zwei zusätzlich untersuchten Salmonellenenteritisfälle sprechen. Nicht von der Hand zu weisen ist freilich auch der Einfluß von Parasitenerkrankungen, wie aus dem oben geschilderten Anstieg der Immunglobuline in der Parasitengruppe und aus den folgenden Kapiteln zu ersehen ist.

Im Allgemeinen ist über die Untersuchung der Immunglobuline in den Stuhlproben zu sagen, daß sie, wie dies in den

HANEBERG, TONDER 1973

Kinder und Säuglinge		IgA	IgM	IgG
n=14	in	100%	57.1%	42.9%
	Mittel	15.31	3.18	

Angaben in mg/10 gr Trockengewicht

BLECKA 1978

mit Parasitenbefall		IgA
n=86	Mittel	12.64
Kontrolle		
n=92		7.31

Angabe in mg/100 ml einer 1 g + 4 ml PBS Stuhlaufbereitung.
Dies entspricht etwa der Einheit mg/10 g.
IgA in fast allen Proben, IgM, IgG, IgD und IgE selten

MARTINEZ-CAIRO et al 1979

bei Amöbenruhr		IgA	IgM	IgG
n=21 1.Probe	in	90.5%	42.9%	23.8%
	Mittel	38.14	11.57	
2.Probe	in	89.5%	42.9%	28.6%
	Mittel	26.21	21.05	

Angabe in mg/100 ml einer 1 g + 1 ml PBS Stuhlaufbereitung.
Ein Vergleich ist schwer möglich, da hier eine zusätzliche Anreicherung vorgenommen wurde. Eine Umrechnung auf mg/10 g müßte min-destens mit einem Faktor 0.4 erfolgen.

Abb.15 Literaturvergleich - Immunglobuline in Stuhlproben

Kapiteln Grundlagen erläutert wurde und wie dies theoretisch zu erwarten war, den Immunstatus des Darms sehr gut widerspiegeln. Die Auseinandersetzung mit fremden Mikroben, seien es Viren, Bakterien oder Parasiten, führt klar ersichtlich zu einer Steigerung der Immunglobulinproduktion. Dies kommt in den Verteilungsmustern der Werte in den Gruppen und den Signifikanzanalysen zum Ausdruck.

Unklar bleibt zunächst, was zu dem beobachteten Absinken des IgA und des IgM bei den Parasiten der Rhizopodagruppe führt, wobei die Werte der Fälle mit Dientamöba fragilis wegen einer zu geringen Fallzahl statistisch nicht zu beurteilen sind.

Als weiteres Merkmal der entzündlichen Darmreaktion passen sowohl der Albumin- wie auch der IgG-Nachweis in den Zusammenhang mit parasitologischen und wahrscheinlich besonders bakteriellen oder viralen Darminfektionen. Von HANBERG und TONDER wurde Albumin in 3 von 14 Fällen gefunden, was gut mit den hier beschriebenen Ergebnisse übereinstimmt. Der Verteilungsgipfel liegt hierfür bei den Gruppen 3 und 4 und die gute Korrelation des Albumins mit dem Auftreten von IgG legt die Vermutung nahe, diese wirklich als Indizien für eine schwerere Erkrankungsform der Darmschleimhaut anzusehen.

Gleichfalls wie bei HANEBERG und TONDER beschrieben wurde α1Antitrypsin in nahezu allen Proben nachgewiesen. Die sehr gute Korrelation zu den Immunglobulinen IgA, IgM und zu dem Albuminnachweis belegen den Zusammenhang mit den Entzündungsreaktionen, nier insbesonds der Antikörperproduktion. Das stark signifikante Absinken von α1-Antitrypsin in der Parasitengruppe und hier speziell bei den Rhizopoda stellt

ein Analogon dar zu dem Verhalten der Immunglobuline. Ob eine Erklärung in der bei BOS angeführten Leukocytentoxizität oder in der nachgewiesenen Produktion von Trypsin durch die E.h. zu finden ist oder ob andere Gründe hierfür maßgebend sind und dies eventuell auch auf andere Rhizopoden ausgeweitet werden kann, bleibt fraglich und kann hier nicht geklärt werden.

Insgesamt konnte das sekretorische Immunsystem gut als eine Einheit dargestellt werden, welche sich, wie dies TOMASI beschreibt, in einer dauernden "physiologischen Entzündung" befindet. Das ganze System reagiert auf Veränderungen der Flora und Fauna im Darmlumen. Es konnte sicher erarbeitet werden, daß sich hierbei Auslandsaufenthalte besonders stark auswirken und fast unvermeidlich zu einer regen Auseinandersetzung mit Mikroben aller Art führen. Dies ist mit einer Erhöhung der Immunaktivität, speziell der Produktion von Antikörpern, und gegebenenfalls mit "pathologischen" Vorgängen wie dem Verlust von Albumin beispielsweise als Zeichen von exsudativen Prozessen verbunden.

2. Spezifische Antikörper in Stuhlproben

Die beiden Nachweismethoden für spezifische Antikörper, die IHA- und die IFT-Technik, wiesen überraschenderweise ein gänzlich unterschiedliches Verhalten auf. Zwar waren in

beiden Testen je etwa ein Drittel der Proben positiv, doch wie aus Abb.8 zu ersehen ist, beträgt der Anteil der doppelt positiven Proben nur 6%. Dies Ergebniss überrascht, da in den serologischen Anwendungen dieser Teste eine solche negative Korrelation, die schon fast ein Ausschlußverhalten darstellt, nicht beobachtet wird. Als weitere Kriterien der unterschiedlichen Natur dieser Teste müssen die anderen Korrelationanalysen angeführt werden. Der Fluoreszenztest zeichnet sich durch eine klare und theoretisch verständliche Beziehung zu den Immunglobulinen IgA und IgM aus und daraus folgend auch gegenüber dem α1-Antitrypsin. Dem gegenüber steht der Hämagglutinationstest außerhalb der untersuchten Faktoren des sekretorischen Immunsystems. Er korreliert dagegen eher negativ mit IgM und α1-Antitrypsin. Es bleibt hier unklar, auf welche Immunglobuline der IHA-Test bei dieser Anwendung anspricht oder durch welchen Mechanismus er positive Resultate aufweist.

Daß es sich wohl nicht um ein Artefakt, d.h. gänzlich unspezifische Agglutination, handelt, muß aus dem Verhalten beider Teste in den einzelnen Gruppen gefolgert werden. Der Umschlag der Häufigkeit von IFT-positiven Proben in Gruppe 2 und 3 gegenüber den Gruppen 4 und 5, in denen der IHA dominiert, ist deutlich jenseits des Zufalls und eher als Ausdruck eines Wechsels im immunologischen Geschehen zu deuten. Ein Zusammenhang mit dem Zeitraum seit des Beginns der Auseinandersetzung mit der E.h. oder eine Wechselwirkung mit anderen Parasitosen ist möglich und bedarf weiterer Abklärung.

Die Häufigkeitsverteilung beider Untersuchungsmethoden wies in den verschiedenen untwersuchten Parasitengruppen für die

statistisch beurteilbaren Spezies keinen signifikanten Unterschied zur Gesamtgruppe auf. Es kann folglich davon ausgegangen werden, daß bei dieser etwa gleichen Verteilung eine Kreuzreaktion auf andere Parasiten nicht besteht. Leider konnte, durch die zufällige Auswahl der Proben bedingt, für die dazu wohl interessantesten Vertretern der Rhizopoden, der Entamöba coli und der Entamöba hartmanni, dies nicht gezeigt werden. Diese Verteilung der parasitologischen Untersuchungsbefunde wiederum kann als ein Zeichen der Schwierigkeit in der Diagnose des intestinalen Amöbenbefalls angesehen werden. Interessanterweise liegt der Anteil positiver Testreak-tionen in beiden Testen zusammen betrachtet in der Gruppe 5 mit nachgewiesenem E.h.-Befall bei nur 56.7 % und zeigt 25.9 % negative Proben. Es dominiert in dieser Gruppe ein positiver Haemagglutinations-Test und eine positive Testreaktion in beiden Untersuchungen liegt bei 8.3 %. Es erstaunt dies, doch befinden sich die Ergebnisse, mit Ausnahme der geringen Anzahl doppeltpositiver Proben, etwa in Übereinstimmung mit den Untersuchungen anderer Autoren (siehe Abb.15).

Die niedrige Bewertungsgrenze bei MAHAJAN et al kann täuschen; die Verteilung seiner gefundenen Titer zeigt in Übereinstimmung mit dieser Untersuchung ein Maximum bei 1:128 und ein weiteres bei 1:512 und bei einer kritischeren Bewertung würde sich ein niedrigerer Prozentsatz positiver Proben ergeben. MARTINEZ-CAIRO et al untersuchten Fälle von invasiver intestinaler Amöbiasis, d.h. Fälle von Amöbenruhr. Doch auch hier zeigte der IHA, wie auch alle anderen angewandten Teste, nicht in 100% aller Proben positive Ergebnisse. Interessanterweise sind in der Gruppe 6 mit

SHALAN, BAKER 1970

chronische Amöbiasis		CF
n=35	positiv in	34.3%
Kontrolle		-----

MAHAJAN et al 1972

intestinale Amöbiasis		CF	IHA
n=76	positiv in	46.8%	81.5%
andere Parasitosen			
n=11		-----	-----
Kontrolle			
n=15		-----	-----

Stuhlaufbereitung lg + 1 ml, IHA positiv mit +1:64

MARTINEZ-CAIRO et al 1979

bei Amöbenruhr		CE	IHA
n=21 1.Probe	positiv in	57	76
2.Probe		22	50
Kontrolle		--	--

Stuhlaufbereitung mit lg + lml und einer Anreicherung
IHA als positiv mit +1:2

Abb.16 Literaturübersicht - Spezifische Antikörper gegen Entamöba histolytica in Stuhlproben

behandelter oder länger zurückliegender Amöbenerkrankung 33.3 % der Fälle sowohl im IFT wie im IHA-Test positiv. Leider war es nicht möglich, aus diesen Fällen einen zeitlichen Verlauf der Antikörpertiter zusammenzustellen. Diese Befunde würden am ehesten für eine zeitlich unterschiedliche Reaktionsweise des GALT sprechen, welche im Verhalten beider Teste zum Ausdruck kommen könnte. Die Ergebnisse anderer und die eigenen Beobachtungen lassen das "serologische" Verhalten des sekretorischen Immunsystems somit als außerordentlich komplex und vielgestaltig erscheinen. Wie in den frühen Arbeiten von BURROWS beschrieben, besteht ein zeitlich versetztes Auftreten der einzelnen Antikörperklassen bei einer Infektion, ähnlich den Vorgängen im humoralen System. Dies ist bislang für bakterielle Infektionen und für die Immunglobuline A und M nachgewiesen. Doch sind hierdurch nicht alle Fragen zu beantworten, speziell die Reaktion des IHA-Testes nicht. Ob bei parasitologischem Befall andere Immunglobuline, etwa das IgE, eine wichtige Rolle spielen muß hier offen bleiben. DASGUPTA zeigte für die Amöbiasis, daß IgE im Serum extrem hoch ansteigen kann, doch muß dies nicht auch zwangsläufig so für das sekretorische Immunsystem zutreffen. Für den Immunfluoreszenztest scheint die überaus enge Korrelation zu den spezifischen IgA-Titern die besondere Reaktion auf IgA aufzuzeigen, wenngleich er in der Gesamtanalyse auch mit IgM korreliert, dies jedoch schwächer (siehe Abb.11 und 6).

Es bleibt hierzu zu bemerken, daß das Auftreten von spezifischen Antikörpern im Darmlumen bei einem Befall mit

Entamöba histolytica sicher nachgewiesen ist, doch ist die Frage nach der Häufigkeit und dem Verlauf des Auftretens sind noch nicht geklärt. Sowohl das häufige Fehlen von positiven IFT-Titern bei nachgewiesenem Befall mit E.h. wie auch das häufige Vorkommen von IHA-positiven Reaktionen bei negativem IFT lassen Fragen offen. Sicher spielen die zeitliche Abfolge bei der Bildung der Antikörperklassen und auch andere Immunglobuline als das IgA und das IgM eine Rolle. Zudem sind Immundepressionsphänomene, auf die andere Autoren schon hingewiesen haben, Immunkomplexreaktionen und/oder eine mengenmäßige Elimination von Antikörpern an den Antigenen, welche im Darmlumen in fast unbegrenzter Menge vorhanden sein können und welches die Teste beeinflussen könnte, und bis heute ungeklärte andere Faktoren zu diskutieren.

Es läßt sich jedoch schon hier festhalten, daß auf Auslandsreisen in den Tropen wesentlich mehr Personen mit der E.h. in Kontakt kommen als bislang angenommen, denn diese Untersuchung zeigte, daß bei 46.6 % der Patienten mindestens einer der beiden Teste (IHA, IFT) eine positive Reaktion mit den Stuhlproben zeigte. Selbst bei Annahme einer überrepräsentativen Verteilung durch die Auswahl aus dem Klientel der Tropenambulanz ist dies ein Beleg einer hohen Infektionsrate bei einer geringen klinischen Manifestation der Amöbenerkrankung, verbunden wahrscheinlich mit einer hohen Rate an Spontanheilungen.

Insgesamt konnte in prinzipieller Übereinstimmung mit vergleichbaren Untersuchungen, einige Funktionsprinzipien des intestinalen sekretorischen Immunsystems an Hand der Ergebnisse aus 176 untersuchten Stuhlproben aufgezeigt werden.
Die Reaktion des GALT auf Reize besteht, neben anderen nicht untersuchten Abwehrmechanismen, in der vermehrten Produktion von Antikörpern, die sezerniert und mit den Faeces, in denen sie meßbar sind, ausgeschieden werden. Für parasitologische Antigene konnte dies sicher nachgewiesen werden, für bakterielle deuten einige Befunde darauf hin.
Auslandsreisenden sind Dysenterien wechselnden Schweregrades geläufig als Zeichen der Umstellung auf die veränderten Lebensbedingungen und Ernährungsweisen und damit auf eine veränderte Darmflora und -fauna. Klar konnte dieser Einfluß auf die Immunaktivität des GALT dargestellt werden.
Die große Gefahr, in Ländern niedrigen Hygienestandards eine Amöbeninfektion zu erleiden, bedarf keineswegs besonderer Erwähnung; daß freilich etwa 50% der untersuchten Proben spezifische Antikörper gegen die Entamöba histolytica aufweisen, ist doch bemerkenswert hoch. Es muß hierzu aber eingeräumt werden, daß das untersuchte Kollektiv eine Verallgemeinerung nur bedingt zuläßt.
Der IFT erwies sich als ein brauchbarer Test zur Meßung dieser Antikörper; seine bevorzugte Reaktion auf sekretorische IgA konnte gezeigt werden.
Demgegenüber wurden Phänomene beobachtet, welche bislang nicht erklärbar erscheinen und Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen bieten.
So ist es etwa nicht möglich gewesen, die Frage der Reaktionspartner des Hämagglutinationstestes zu klären, wie

auch die Verteilung beider Testergebnisse in den klinisch eingeteilten Gruppen noch Rätsel aufgibt.
Eine gezieltere Patientenauswahl und vor allem Verlaufsuntersuchungen werden hierüber genauere Auskünfte geben können.
Auch die im Vergleich zu anderen Parasitenspezies geringere Antikörperproduktion und das Absinken des al-Antitrypsins in der Gruppe der Rhizopoda bleiben unklar. Ein Zusammenhang mit besonderen Eigenschaften der E.h., welche in anderen Arbeiten beschrieben werden, und eine Verallgemeinerung auch auf andere Amöben ist spekulativ. Möglichkeiten, zu diesem Themenkreis mehr zu erfahren, dürften ebenfalls in gezielteren Untersuchungen und eventuell in geeigneten Tierversuchsmodellen liegen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Standardisierung der Proben durch die Bestimmung des gesamt/fest-Verhältnisses führte zu Korrekturfaktoren, welche bis zu einem Faktor 9 auseinanderlagen.

Bei etwa 50% der Patienten mit Auslandsaufenthalt konnten positive Antikörpertiter gegen E.h. in den Stuhlproben festgestellt werden. Es waren 27.3% im IHA-Test und 31.8% im IFT positiv, wobei nur 6% der Fälle in beiden Testen positiv reagierten. In den gebildeten Gruppen verhielten die Teste sich signifikant unterschiedlich.
In den Gruppen 4 und 5 mit Parasitenbefall konnte mit den angewandten statistischen Methoden keine Inhomogenität in der Verteilung positiver Testresultate festgestellt werden.

Patienten mit kürzlichem Tropenaufenthalt und besonders diejenigen mit einer Durchfallerkrankung in der Anamnese wiesen deutlich ernöhte Konzentrationen an Immunglobulinen im Stuhl auf. Die statistischen Mittel und die Häufigkeit sehr hoher IgA- und IgM-Spiegel und das Vorhandensein von bachweisbarem IgG und Albumin zeigten in der Gruppe Nr.3 ein Maximum. Bei zwei zusätzlich untersuchte Fälle von Salmonellenenteritis konnte ein ähnlicher Befund erhoben werden.

Die α1-Antitrypsinkonzentration als entzündungsspezifischer Parameter stieg analog den Immunglobulinen in den Gruppen Nr.2 und 3 deutlich an. In der Gruppe Nr.5 mit E.h.-Befall und bei den Fällen der Gruppe Nr.4 mit nachgewiesenen Rhizopoda liegen die Konzentrationen der Immunglobuline und des α1-Antitrypsins signifikant niedriger als in Gruppe Nr.3 und den Nicht-Rhizopodafällen der Gruppe Nr.4.

In den untersuchten Proben korrelieren die Konzentrationen von IgA, IgM und des α1-Antitrypsins sehr gut gegeneinander. IgG und Albumin zeigten eine starke Korrelation zueinander, jedoch eine nur schwache gegenüber den übrigen Parameter.

Die gefundenen Titer des IFT stehen in engem Zusammenhang mit der Höhe der Konzentrationen von IgA und IgM, wogegen der IHA-Test mit keinem der Parameter einen signifikant positiven Korrelationsfaktor aufweist.

Die Ergebnisse der IFT-Bestimmungen zeigten in 43 auf spezifische IgA-Titer untersuchten Proben eine gute Korrelation mit dem Faktor P = 0.47 und der Regressionsgeraden IFT = 0.2 spez.IgA + 80 .

VI. VARIA

Mit Freuden übergebe ich diese Arbeit Herrn

Prof.Dr.med.Schlipköter.

Seine großzügige Unterstützung ermöglichte die Untersuchungen und sein Verständnis für die Zeitnöte eines Medizinstudenten ließen diese Dissertation über einen Zeitraum von 4 Jahren reifen.

All denen, die durch Ihre Anregungen, Ihre Mitarbeit und ihr Engagement mitgeholfen haben, diese Arbeit fertigzustellen, möchte ich an dieser Stelle meinen allerbesten Dank aussprechen. Insbesondere gilt dies Frau Zenk, Frau Monix und Frau Noske für die Durchführung vieler Laborarbeiten und für Frau Molik von der statistischen Abteilung für Ihre Hilfsbereitschaft.

Nicht versäumen möchte ich es, Herrn Dr.med. Altrogge, vormals am Hygiene Institut Düsseldorf, heute Gütersloh, herzlich zu grüßen und zu danken für die Anregung zu dieser Arbeit. Nach seinem Ausscheiden aus dem Institut übernahm dankenswerterweise Frau Dr.med. Idel die weitere Betreuung dieser Arbeit. Auch Ihr meinen besten Dank für Ihre Mühe. Dasselbe gilt für Frau Dr.med. Janssen-Rossek für Ihre Anregungen und Diskussionsbeiträge.

Zuletzt ein Dankeschön meinem guten Freund Herrn Dipl. Ing. Günther Chrobak, der es ermöglichte, diese Arbeit auf einem ICL-Textverarbeitungssystem zu schreiben und zu drucken.

VIII. LITERATUR

1 AKHTARUZZAMAN K.M., BIENZLE U., ROSENKAINER F., GUGGENMOOS R., DIETRICH M.
Methods for Detection of Intestinal Protozoa and Helminths in Stool.
Tropmed. Parasit. 29 (1978) 427

2 ALLEN
Infections and the Compromised Host.
Williams & Wilhelms Baltimore 1976

3 ALPER E.I., LITTLER C., MONROE C.J.
Counterelectrophoresis in the Diagnosis of Amoebiasis.
Am. J. Gastroentero l. 65 (1976) 63

4 AMBROISE-THOMAS P.
Immunofluorescence in the Diagnosis, Therapeutic Follow-up and Sero-Epidemologic al Studies of some Parasitic Disease.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 70 (1976) 107

5 AMBROISE-THOMAS P. , TRUONG T.K.
Fluorescent Antibody Test in Amoebiasis and the Clinical Applications.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 21 (1973) 907

6 ANDREW E., HALL J.G.
IgA Antibodies in the Bile of Rats:
II.Evidence of Immunological Memory in Secretory Immunity.
Immunol. 45 (1982) 177

7 AUST-KETTIS A., SUNDQUIST K.G.
Dynamics of the Interaction between E.h. and Components of the Immune Response.
Scand.J.Immunol. 12 (1980) 443

8 BARANDUN S., NUSSLE D., WITSCHI H.P., BUSER F.
Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaproteinen in das Darmlumen bei Kinder.
Schw. med. Wschr. 92 (1962) 316 und 353

9 BARTLETT A., BALL P.A.J.
The Immune Response of the Mouse to Larvae and Addults of Nematospiroides dubins.
Int. J. Parasitol. 4 (1975) 463

10 BEARER P.
The Exsudates in Amoebic Colitis.
Proc. Sixth Internat. Congr. Trop. Med. 3 (1958) 419

11 BESREDKA A.
De la Vaccination contre les États Thyphoides par la voie buccale.
Annales de l'Institute Pasteur 33 (1919) 882
12 BESREDKA A.
Local Immunisation.
Williams & Wilhelms Baltimore 1927
13 BIAGI-F. F., BUENTELLO L.
Immobilization Reaction for the Diagnosis of Amoebiasis.
Exp. Parasistol. 11 (1961) 188
14 BIENENSTOCK J., BEFUS A.D.
Mucosal Immunology.
Immunol. 41 (1980) 249
15 BLAGG W., SCHLOGEL E.L., MANSOUR N.S., KHALAF G.I.
A new Concentration Technique for the Demonstration of Protozoa and Helminths Eggs in Feces.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1 (1955) 23
16 BLECKA C.J.
Intestinal Immunoglobulin Production in Parasitized Patients.
J. Parasitol. 64 (1978) 362
17 BOS H.J., VAN DEN EIJK A.A., STEERENBERG P.A.
Letter: Application of ELISA-Test in the Sero-Diagnosis of Amoebiasis.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 69 (1975) 440
18 BOS H.J.
The Problem of Pathogenicity in Parasitic Entamoeba.
Acta Leiden 40 (1973) 5
19 BRANDZAEG P., BAKLIEN K.
Immunohistochemical Studies of the Epithelial Transport and Formation in the Intestinal Mucosa.
Scand. J. Gastroenterol. 11 (1976)
20 BRANDZAEG P., FJELLANGER J., GJERULDSEN S.T.
Human Secretory Immunoglobulins.
Scand. J. Haematol. 12 (1970)
21 BRANDZAEG P., BAKLIEN K.
Intestinal Secretion of IgA and IgM: A Hypothetical Modell.
in Immunology of the Gut p.77
Excerpta Medica Amsterdam Oxford New York 1979
22 BREIT S.N., et al
Immunoregulation by α1-Antitrypsin.
J.Clin.Lab.Immunol. 7 (1982) 127

23 BREIT S.N., PENNY R.
The Role of α1-Protease Inhibitor in the Regulation of Immunologic and Inflammatory Reactions.
Aust.N.Z.J.Med. 10 (1980) 449

24 BROWN W.R., LANSFORD, HORNSBROOK
Serum Immunglobulin E Concentrations in Patients with Gastrointestinal Disorders.
Am. J. Dig. Dis. 18 (1973) 641

25 BULL D.M., BIENENSTOCK J., TOMASI T.B.
Studies on Human Intestinal IgA.
Gastroenterol. 60 (1971) 370

26 BURROWS W., HAVENS J.
Studies on Immunity to Asiatic Cholera V.
J. Infect. Dis. 82 (1948) 231

27 BURROWS W., ELLIOT, HAVENS J.
Studies on Immunity to Asiatic Cholera IV.
IV. The Excration of Coproantibody in Experimental...
J. Infect. Dis. 81 (1941) 261.

28 CERVA L.
Spontanous Occurrence of Antibodies against Pathogenic Amoebae of the Limax Group in Domestic Animals.
Folia Parasitol.(Prana) 28 (1981) 105

29 CALDERON M.
Loss of Susceptibility to Antiserological and Complement Mediated Lysis in E.h.
Arch.Invest.Med.(Mexico) 11 (1980) 241

30 COLLINS-WILLIAMS C., LANEZA C., NIZANI R.
IgA ; a Rewiew of the Literature.
Annals of Allery 17 (1969) 225

31 COX J.C., NAIRN R.C.
Technical Methods: Assessement of Amoebiasis Serodiagnosis by IF with Lyophilizied E.histolytica.
J. Clin. Path. 27 (1974) 1018

32 CRABBE P.A., HEREMANS J.F.
Lack of gamma-A Immunglobulins in Serum of Patients with Steatorrhoea.
Gut 7 (1966) 119

33 CRABBE P.A., HEREMANS J.F.
The Distribution of Ig Containing Cells along the Human Gastro-intestinal Tract.
Gastroenterol. 51 (1966) 305

34 CRANDALL R.B., CRANDALL C.A., FRANCO J.M
Nematospiroides dubins: Humoral and Intestinal Immunologic Responses to Infections in Mice.
Exp. Parasitol. 35 (1974) 275

35 CULBERTSON, CG et al
Surface Coagglutination with Formalinized Stained Protein A Staphylococci in the Immunological Study of three Pathogenic Amoebae.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 29 (1980) 785

36 CURSON R.T. et al
Immunity to Pathogenic Free-Living Amoebae:
I. Role of Humoral Antibody.
II. Role of Cell-Mediated Immunity.
Infect.Immunol. 29 (1980) 401 und 408

37 DA COSTA C.R.
Protein Loss from the Normal Human Small Intestinal Mucosa.
J.Nutrition 101 (1971) 431

38 DASGUPTA A.
Immunglobulins in the Sera of Patients with Amoebiasis.
in Immunglobulins in Health and Disease
Clin. Exp. Immunol. 86 (1974) 163

39 DAVIES A.
Serological Properties of Dysentery Stools.
Lancet 11 (1922) 1009

40 DAVIS P.J., PARRY S.H., PORTER P.
The Role of IgA in Anti-Coccidal Immunity in the Chicken
Immunology 34 (1978) 879

41 DEICHER
The Mucosa Immunesystem and Immunization by Intestinal Infections.
Z. Gastroenterol. 14 (1978) 37

42 DIETRICH M.
Amöbiasis
Deut. Ärzteblatt Heft 6 1980

43 DELACROIX D.L., MEYKENS R., VAERMAN J.P.
Influence of Molecular Size of IgA on it's Immunoassay by Various Techniques.
I. Direct and Reversed Single Radial Immunodiffusion.
Mol.Immunol. 19 (1982) 297

44 DONTA
Changing Concepts of Infectious Diarrheas.
Geriatrics 30 (1975) 123

45 DRAPER C.C.
The Use of Counterimmunoelectrophoresis in Immunodiagnosis.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 70 (1976) 93

46 ELSDON-DEW R.
The Epidemology of Amoebiasis.
Adv. Parasitol. 6 (1968) 1

47 EWE K., WANITSCHKE R.
Neue Aspekte in der Pathogenese der Diarrhö.
Leber, Magen, Darm 7 (1977) Nr.1

48 FELGNER P., MOHR W., MANNWEILER E.
Immundiagnostische Untersuchung auf Amöbiasis bei Tropenrückkehrern.
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 2127

49 GOLD D. et al
Attemps to Immunize Golden Hamsters against E.h.
Ann.Trop.Med.Parasitol. 76 (1982) 367

50 FRANZ J., CORTHIER G.
Measurement of Porcine Faecal IgA, IgG and IgM Levels by a Competitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
Clin.Exp.Immunol. 43 (1981) 645

51 FRETER R.
Mechanism of Action of Intestinal Antibody in Experimental Cholera II. Antibody-Mediated Antibacterial Reaction at the Mucosa Surface.
Infect. Immunity 2 (1970) 556

52 FRETER R., GANGAROSA E.J.
Oral Immunizition and Production of Coproantibodies in Human Volunteers.
Infect. Dis. 112 (1963) 724

53 FRETER R.
Detection of Coproantibodies and its Formation after Parenteral and Oral Immunization of Human Volunteers.
Infect. Dis. 111 (1962) 37

54 FUBARA E.S., FRETER R.
Protection against Bacterial Infection by Secretory IgA Antibodies.
J. Immunol. 111 (1973) 395

55 GIRAD J.P., DE KALBERSMATTEN A.
Antibody Activity in Human Duodenal Fluid.
Europ. J. Clin. Invest. 1 (1970) 188

56 GOLDMAN M.
Use of Fluorescein-Tagged Antibody to Identify Cultures of E.h. and E.coli.
Am. J. Hyg. 59 (1954) 318

57 GOLDMAN M., CARVER R.K., GLEASON N.N.
II. E.h. and E.hartmanni
Exp. Parasitol. 10 (1969) 366

58 GONZALES L.M., ARBONA G., FERNOS J.
Studies in Bacillary Dysentery
I. Failure to Detect Coproantibodies in Patients with Bacillary Dysentery (Flexner).
J. Infect. Dis. 87 (1950) 194

59 GRANDY M.S.
Preliminary Observations Using a Multi-Layer ELISA Method for the Detection of E.h. Trophozoite Antigen in Stool Samples.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 76 (1982) 396

60 GORE W., SADUN E.H.
Soluble Antigen Fluorescent Antibody Test for Amoebiasis.
Exp. Parasitol. 22 (1968) 316

61 GUGLER E., BOKELMANN G, DÄTWYLER A., von MURALT G.
Über Immunoelektrophoretische Untersuchungen an Frauenmilch.
Schw. Med. Wschr. (1958) p.1264

62 HALPERN M.S., KOSHLAND M.E.
Novel Subunit in sIgA.
Nature 228 (1970) 1276

63 HANEBERG B.
Human Fecal Agglutinins to Rabbit Erythocytes.
Scand. J. Immunol. 3 (1974) 71

64 HANEBERG B., TONDER O.
Immunoglobulins and Other Serum Proteins in Feces from Infants and Children.
Scand. J. Immunol. 2 (1973) 375

65 HANEBERG B., AARSKOG D.
Human Fecal Immunoglobulins in Healthy Infants and Children, and in some Disease Affecting the Intestinal Tract or the Immune System.
Clin. Exp. Immunol. 22 (1975) 210

66 HANSON L.A.
Comparative Immunological Studies of the Immune Globulins of Human Milk and Blood Serum.
Int. Arch. Allergy App. Immunology 18 (1961) 241

67 HANSON L.A., ANDERSSON B., CARLSSON B., CRUZ J.R., DAHLGREN U. et al
The Secretory IgA System and Mucosal Defence.
Scand.J.Infect.Dis.(Suppl.) Suppl.24 (1980) 13

68 HARRIS W.G., BRAY R.S.
Cellular Sensitivity in Amoebiasis. Preliminary Results of Lymphatic Transformation in Response to Specific Antigen and to Mitogen Carrier and Disease State
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 70 (1976) 340

69 HARRISON P.E., BAUVARD J.
Coproantibody Excretion during Enteric Infections.
Science 106 (1947) 188

70 HEALY G.R.
Use of and Limitation to the IHA-Test in the Diagnosis of Intestinal Amoebiasis.
Hlth. Lab. Sci. 5 (1968) 174

71 HEREMANS J.F.
The Role OF Immunologic Factors in Infections, Allergics and Autoimmune Processes.
Ravens Press New York 1976

72 HEREMANS J.F., HEREMANS M.T., SCHULTZE H.E.
Isolation and Description of a few Properties of β2-IgA-Gobulins of Human Serum.
Clin. Chim. Acta 4 (1959) 96

73 HEREMANS J.F., VAERMAN J.P.
Biological Significance of IgA Antibodies in Serum and Secretions.
in Progress of Immunology I (1971) 875
Academic Press, New York

74 HESS U., FRÖHLICH A.
Immunfluorszenzoptischer Erregernachweis in Fixierten Stuhlproben von Patienten mit Intestinaler Amöbiasis.
Tropenmed. Parasit. 30 (1979) 301

75 HOFFMANN E.O., MILLER M.J.
IF-Staining of Amoebae in Routine Paraffin-Embedded Tissues.
J. Parasitol. 61 (1976) 1104

76 HULDT G., DAVIES P., ALLISON A.C., SCHORLEMER H.U.
Interaction between E.h. and Complement.
Nature 277 (1979) 214

77 HUNTER, FRYE, SWARTZWELDER
Protozoal Disease p. 269
In "A Manual of Tropical Medicine" 1966

78 HUSBAND A.J., MONIE, GOWANS J.L.
The Natural History of the Cells Producing IgA in the Gut.
In Immunology of the Gut , siehe da

79 Immunology of the Gut
CIBA Foundation Symposium 46
Excerpta Medica Amsterdam, Oxford, New York 1977

80 JAIN P., SAWHNEY S., VINAYAK V.K.
Experimental Amoebic Infection in Guinea-Pigs Immunized with Low Grade Amoebic Infection.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 74 (1980) 347

81 JAIN P., SAWHNEY S., VINAYAK V.K.
Effect of Specific and Non-Specific Prior Sensitization on the Outcome of Amoebic Infection.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 75 (1981) 25

82 JANITSCHKE K., MRAVAK S., WERNER H., SCHMITT I., FENGLER-DOPP D.
Nachweis von Antikörpern gegen E. Histolytica.
Münch. med. Wschr. 119 (1977) Nr.10

83 JEANES A.L.
Indirect Fluorescent Antibody Test in Diagnosis of Hepatic Amoebiasis.
Brit. Med. J. (1964) 1531

84 JUNIPER K., WORRELL C.L., MINSHEW M.C., ROTH L.S., CYPERT H., LLOYD R.E.
Serologic Diagnosis of Amoebiasis
Am. J. Trop. Med. Hyg. 21 (1972) 157

85 JONES T.C.
Current Research in Amoebiasis.
Bull N.Y. Acad.Med. 57 (1981) 227

86 KAGAN I.C.
Diagnostic, Epidemologic and Experimental Parasitology: Immunologic Aspects.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 28 (179) 429

87 KAGAN I.C.
The Immnunology of Amoebiasis
Medica (Mexico) 5 (1974) 457 Supp 2

88 KAWAKAMI K., TATSUMI H., TATSUMI M., KONO R.
Studies on Poliovirus Coproantiody: I. Neutralizing Antibodies in Feces of Children Following Sabin Oral Poliovrus Vaccination.
Am. J. Epid. 83 (1966) 1

89 KAWAMURA AKIYOSHI (Editor)
Fluorescent Antibody Techniques and their Applications.
University of Tokyo Press 1977 2nd.edition

90 KELLER R., DWYER J.E., OH W., D'AMODIO M.
Intestinal IgA Neutralizing Antibodies in Newborn Infants Following Poliovirus Immunization.
Pediatrics 43 (1969) 330

91 KELLER R., DWYER J.E.
Neutralizing of Poliovirus by IgA Coproantiodies.
J. Immunol. 101 (1968) 192

92 KELLY J.D., DINEEN J.K., LOVE R.J.
Expulsion of Nippostrongylus brasiliensis from the Intestines of Rats: Evidence for a third Component in the Rejection Mechanism.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 45 (1973) 767

93 KESSEL Y.F., LEWIS W.F., PASQUEL C.M., TURNER J.A.
Indirect Haemagglutination and Complement Fixation Test in Amoebiasis.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 14 (1965) 540

94 KHOUORY P.B., SOULSBY E.J.L.
Ascaris suum: Immune Response in the Guinea Pig I.
Exp. Parasitol. 42 (1977) 141

95 KLAVER-WESSELING J.C.M., VETTER J.C.M., VISSER W.K.
A Comparative in Vitro Study of Antibody Binding to Different Stages of the Hookworm Ancylostoma canium.
Z. Parasitenkd. 56 (1979) 147

96 KLETTER B., FREIER S., DAVIES A.M., GERY I.
The Significance of Coproantibodies to Cow§ Milk Proteins.
Acta Paed. Scand. 60 (1971) 173

97 KNIGHT R., WRIGHT S.G.
Progress Report: Intestinal Protozoan.
Gut 19 (1978) 940

98 KNIGHT R., SCHULZ M.G., HOSKISS D.W., MARDSEN P.D.
Intestinal Parasites.
Gut 14 (1973) 145

99 KNIGHT R.
Survey for Amoebiasis Interpretation of Data and their Implications.
Annals Trop. Med. Parasitol. 69 (1975) 35

100 KOBILER D., MIRELMAN D., MATTERN C.F.T.
Lectin- and Toxin-Like Activities of E.h.: Comparision of Properties.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 30 (1981) 955

101 KRIEBEL G.W.,KRAFT S.C., ROTHBERG R.M.
Locally Produced Antibodies in Human Gastrointestinal Secretions.
J. Immunol. 103 (1969) 1268

102 KRUPP J.M.
Protective Immunity to Amebic Infections Demonstrated in Guinea Pigs.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 23 (1973) 355

103 LAARMAN J.J., VAN DEN EIGH A.A., TAVENIER P.
Evaluation of Serological Diagnosis of Invasive Amoebiasis in Clinically Suspected Patients.
Annal. Soc. Bel. Med. Trop. 55 (1975) 571

104 LIPTON M.M., STEIGMANN A.J.
Human Coproantibody against Polioviruses.
J. Infect. Dis. 112 (1963) 57

105 LLOYD S., SOULSBY E.J.L.
The Role of IgA Immunoglobulins in the Passive Transfer of Protection to Taenia Taeniaeformis in the Mouse.
Immunology 34 (1978) 939

106 LOBEL H.O., KAGAN J.G.
Seroepidemiology of Parasitic Diseases.
Annual Rev. Microbiol. 32 (1978) 329

107 LUSHBAUGH W.B., KAIRALLA A.B., HOFBAUER A.F., ARNAUD P. et al
Inhibition of Entamoeba histolytica Cytotoxin by α1-Antiprotease and β2-Macroglobulin.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 30 (1981) 575

108 MAHAJAN R.C., AGARWAL S.C., CHUTTANI P.N., CHITKARA N.L.
Coproantibodies in Intestinal Amoebiasis.
Ind. J. Med. Res. 60 (1972) 547

109 MAHAJAN R.C. , GANGUL N.K.
Amoebic Antigen in Immunodiagnosis and Prognosis of Amoebic Liver Abscess.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 74 (1980) 300

110 MANCINI G., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F.
Immunochemical Quantitation of Antigens by Single Radial Immunodiffusion.
Immunochemistry 2 (1965) 235

111 MANNWEILER E., LEDERER J.
Immunodiagostische Ergebnisse bei der Amöbiasis. Die Leistung der Gegenstrom-Immunelektrophorese im Vergleich zu drei anderen Tests.
Zentralbl. Bakteriol. (Org A) 240 (1978) 403

112 MANNWEILER E., MOHR W., HÖFLER W., LEDERER J.
Serum- Antikörper bei Patienten mit Extraintestinaler Amöbiasis (ALA) und Kontrollpersonen.
Dtsch. Med. Wschr. 101 (1976) 1915

113 MANSON, BAHR
Manson's Tropical Diseases von Wilcocks&Manson-Bahr
Baillière Tindall, London (1972) 17th edition.

114 MARDSEN P.D., HOSKISS D.W.
A Progress Report: Intestinal Parasites
Prog. Gastroenterology 51 (1966) 701

115 MARDSEN P.D., SCHULTZ M.G.
Intestinal Parasites
Prog. Gastroenterology 57 (1969) 724

116 MARTINEZ-CAIRO S., GORAB A., MUMOZ O., REYES M.
Coproantibodies in Intestinal Amoebiasis.
Arch. Invest. Med. (Mex) 10 (1979) 121

117 MATHEWS K.P.
Calculation of Secretory Antibodies and Immunoglobulins.
J.Allergy Clin.Immunol. 68 (1981) 46

118 Mc NABB, PC et al
Host Defence Mechanisms at Mucosal Surfaces.
Annu.Rev.Microbiol. 35 (1981) 477

119 MILLER
Pathogenesis of Amebic Diseaes.
Prog. Drug Res. 18 (1974) 225

120 NOZAIS, CONDAT, SCHMIDT, CISSE et al.
Value of IIF-Test in the Diagnosis and Prognosis of Intestinal and Extraintestinal Amoebiasis in Endemic Areas.
Med. Trop. (Mars) 39 (1979) 81

121 NUSSENZWEIG R.S.
Parasitic Disease as a Cause of Immunosuppression.
N.Engl.J.Med. 18 (1982) 423

122 OGILVIE B.M., LOVE R.J.
Cooperation between Antibodies and Cells in Immunity to a Nematode Parasite.
Transplant. Rev. 19 (1974) 147

123 OGILVIE B.M., PARROTT
The Immunological Consequence of Nematode Infection.
in Immunology of the Gut siehe da

124 OGRA P.L., KARZON D.T.
Distribution of Poliovirus AB in Serum Nasopharynx and Alimentary Tract following Segmental Immunization of Lower Alimentary Tract with Poliovaccine.
J. Immunol. 102 (1969) 1423

125 PADILLA y PADILLA y PADILLA
Amoebiasis in Man: Epidemiology, Therapy, Clinical Correlations and Prophylaxis.
Charles C. Thomas (ed) Illinois USA 1974

126 PARELKAR S.N., STAMM W.P.
Indirect IF-Staining of Trophocytes of Entamoeba histolytica.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 67 (1973) 659

127 PARRY S.H., PORTER P.
Characterization and Localization of Secretory Component in the Chicken.
Immunology 34 (1978) 471

128 PETERS M., DIETRICH M., BIENZLE U., KERN, MANNWEILER E.
Amoebic Liver Abscess: A retrospective Clinical Evaluation of 27 Cases.
Tropenmed. Parasitol. 30 (1979) 409

129 PFLEIDERER Th.
Programmierte Diagnostik bei Diarrhoe.
Diagnostik 10 (1977) 285

130 PHILLIPS B.P., WOLFE p.A., REES c.W., GORDON H.A., WHRIGHT W.H. et al
Studies on the Amoeba Bacteria Relationship in Amoebiasis.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 4 (1955) 675

131 PIERCE A.E.
Specific Antibodies at Mucous Surfaces.
Vet. Rev. Annot. 5 (1959) 17

132 PLAUT A., KEONIL P.
Immunoglobulins in Human Small Intestinal Fluid.
Gastroenterol. 56 (1969) 522

133 PLORDE
Amebiasis
in "Harrison's Principles of Internal Medicine" I, Chapter 199
Mc Graw-Hill Book Company 1980

134 PORTER P., PARRY S.H., ALLEN W.D.
Significance of Immune Mechanism in Relation to Enteric Infection of the
Gastrointestinal Tract in Animals.
in "Immunology of the Gut" siehe da

135 REINHOLD
Standard Methods of Clinical Chemistry.
Clin. Chem. 1 (1953) 88

136 RENDTORFF, HOLT
The Experimental Transmission of Human Intestinal Protozoan Parasites:
V. Multiple Infections Produced with three Species of Amoeba.
Am. J. Hyg. 61 (1955) 321

137 ROBINSON G.L.
The Preparition of Amebic Extracts and their Testing by Complement
Fixation against Clinically Proved Sera.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 66 (1972) 435

138 ROOT D.M., COLE F.X., WILLIAMSON J.A.
The Development and Standardization of an ELIASA Method for the
Detection of Entamoeba histolytica Antigens in Fecal Samples.
Arch. Invest. Med. (Mexico) 9 (1978) 203

139 ROWLAND H.A.K.
The Pathogenesis of Diarrhoea.
Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 72 (1978) 289

140 SAVILAHTI E.
Immunoglobulin-Containing Cells in the Intestinal Mucosa and Immunglobulins in the Intestinal Juice in Children.
Clin. Exp. Immunol. 11 (1972) 415

141 SHAALAN M., BAKER R.P.
Detection of Coproantibodies in Amoebiasis of the Colon.
Am. J. Clin. Pathol. 54 (1970) 615

142 SHUSTER J.
Pepsin-Hydrolysis of IgA; Delineation of Two Populations.
Immunochem. 8 (1971) 405

143 STEFFEN R., VAN DEN LINDE F., MEYER H.E.
Erkrankungsrisiko bei 10.500 Tropen- und 1300 Nordamerika-Touristen.
Schw.Med.Wschr. 108 (1978) 1485

144 STEVENS, FRANK, CARPENTER
Locaal Immunity in Murine Giardiasis: Is Milk Protective at the Expense of Maternal Gut?
Trans.Assoc.Am.Physicians 91 (1979) 268

145 STIERLI J., STEFFEN R.
Amöbiasis -Retrospektive Analyse von 453 Fällen in der Region Zürich.
Schw.Med.Wschr. 108 (1978) 1310

146 STÜRCHLER
Endemiegebiete Tropischer Infektionskrankheiten.
Verlag Hans Huber Bern,Stuttgart,Wien 1981

147 THOMAS D.W., SINATRA F.R., MERRITT R.J.
Random Fecal al-Antitrypsin Concentration in Children with Gastrointestinal Disease.
Gastroenterol. 80 (1981) 776

148 TOMASI T.B., BIENENSTOCK J.
Secretory Immunoglobulins.
Adv.Immunol. 9 (1968) 1

149 TOMASI T.B., GREY H.M.
Structure and Function of IgA
Prog.Allergy 16 (1972) 81

150 TOMASI T.B., TAN E.M., SOLOMON A., PRENDERGAST R.A.
Characteristics of a Immunesystem Common to Certain External Secretions.
J.Exp.Med. 121 (1965) 101

151 TOMASI T.B.
The Immunesystem of Secretions.
Pretice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, New Jersey 1976

152 TONDER O., LARSEN B.
A Simple Method for Preparation of Antiserum to Human gA-Globulin.
Vox.Sang.(Basel) 18 (1970) 475

153 TORIKATA R., IMAIZUMI M.
Zum Unterschied Zwischen der Injektions- und der Oralen Immunisierung.
Zschr.Immunitätsforschung 94 (1938) 342

154 TOURVILLE D., ADLER R., BIENENSTOCK J., TOMASI T.B.
The Human Secretory Ig System:
Immunohistological Localization of gA, Secretory Piece and Lactoferrin in Normal Human Tissue.
J.Exp.Med. 129 (1969) 411

155 VAN DEN LINDEN F., STEFFEN R., MEYER H.E.
Risikogruppen bei Tropenreisen im Rahmen des Massentourismus.
Soz.Praeventivmed. 22 (1977) 159

156 VAN DER HOEDEN
Zoonoses.
Elsevier Publishing Company 1964

157 VINAYAK V.K. et al
Immunosuppression and Experimental Amoebiasis in Guinea-Pigs.
Ann.Trop.Med.Parasitol. 76 (1982) 309

158 VOLLER A., BARTLETT A., BIDWELL D.E.
Enzyme Immunoassays for Parasitic Diseases.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 70 (1976) 98

159 WELLIVER R.C., OGRA P.L.
Importance of the Local Immunity to Enteric Infections.
J.Am.Vet.Med.Assoc. 173 (1978) 560

160 WESSENBERG H.
The Pathogenicity of E.h.: Is Heat Stress a Factor?
Perspect.Biol.Med. 17 (1974) 250

161 Wissenschaftliche Tabellen GEIGY
Teilband: Körperflüßigkeiten
Ciba-Geigy AG, Basel 1977

162 WHO Memorandum
Amoebiasis
1976

163 WICK G., GRANDITSCH G.
Immunfluoreszenz und andere Immunologische Methoden zur Untersuchung der Darmimmunität.
Gastrointestinaltrakt

IX. LEBENSLAUF

Am 21.9.1954 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Robert Deeg und seiner Frau Maria Deeg, geb. Kleiber, zu Konstanz in Baden geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule in Konstanz besuchte ich von 1965 bis 1973 das dortige naturwissenschaftliche A.v.Humboldt-Gymnasium. Die Matura bestand ich am 5.6.1973 .

Es erfolgte die Aufnahme des Biologiestudiums an der Universität zu Konstanz im WS 1973/74 . In dieser Zeit war ich Mitglied in der Studienstiftung des deutschen Volkes. Wegen des erwachten Wunsches, Medizin zu studieren, habe ich das Studium nach bestandenem Vordiplom im SS 1976 abgebrochen.

In einer neurologischen Klinik leistete ich von Oktober 1976 bis Juni 1977 ein Pflegepraktikum ab.

Die Zulassung zum Medizinstudium an der Universität Düsseldorf erfolgte im SS 1977 für das 3.Semester. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 25.8.1978 , das 1.Staatsexamen am 30.8.1979 .

Im folgenden WS übernahm ich diese Doktorarbeit am Institut für Hygiene und Umwelthygiene zu Düsseldorf.

Ende 1981 unternahm ich eine 4-monatige Auslandsfamulatur in Indien.

Das 2.Staatsexamen bestand ich am 19.3.1982 .

Während des praktischen Jahres an den Universitätskliniken für Medizin, Chirurgie und Dermatologie konnte ich die letzten Arbeiten und die Niederschrift zu der vorliegenden Arbeit in Angriff nehmen.

Im April 1983 bestand ich den schriftlichen Teil des 3.Staatsexamens und am 25.5.1983 die mündliche Prüfung.